

Aus der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie  
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg  
– Direktor: Prof. Dr. med. M. Flentje –

**Primäre Strahlentherapie des Prostatakarzinoms in Nordbayern:  
„Patterns of Care“ 1998-2000 - multizentrische retrospektive  
Analyse von 148 Patienten in Nordbayern**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur  
Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät der  
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von  
Dorothee Marold  
aus Eußenheim

Würzburg, Mai 2008



Referent: Prof. Dr. med. M. Flentje  
Koreferent: Prof. Dr. med. E. Gerharz  
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 16.09.2008

Die Promovendin ist Ärztin.



Aus dem Institut für Strahlentherapie  
der Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

– Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Flentje –

Strahlentherapie des Prostatakarzinoms in Nordbayern:  
„Patterns of Care“ 1998-2000  
multizentrische retrospektive Analyse von 148 Patienten in Nordbayern

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Epidemiologie und Ätiologie	1
1.2	Histologische Einteilung	2
1.2.1	TNM- System	2
1.2.2	Histologische Klassifikation	3
1.2.3	Grading	4
1.3	Therapieoptionen	5
1.3.1	Operation	5
1.3.2	Strahlentherapie	6
1.3.3	Hormontherapie	8
1.4	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	8
1.4.1	Akutnebenwirkungen	8
1.4.2	Spätnebenwirkungen	9
1.5	Nachsorge	9
1.6	Ziel der eigenen Arbeit	10
1.7	Methodik	10
1.7.1	Datenerhebung und Auswahl der Patienten	10
1.7.2	Statistische Methoden	11
<b>2</b>	<b>Eigene Erhebungen</b>	<b>12</b>
2.1	Deskription des Kollektivs	12
2.1.1	Anzahl Patienten pro Klinik	12
2.1.2	Altersverteilung	12

2.2	Klinische Eigenschaften	13
2.2.1	T-Stadien	13
2.2.2	Lymphknotenbefall	15
2.2.3	Grading	15
2.2.4	PSA- Wert	17
2.3	Bestrahlung	18
2.3.1	Gesamtdosis	18
2.3.2	Bestrahlungstechnik	19
2.3.3	Zielvolumen	21
2.4	Hormontherapie	22
2.5	Follow- Up	23
2.5.1	Biochemische Kontrolle	23
2.5.2	Gesamtüberleben	25
<b>3</b>	<b>Diskussion</b>	<b>27</b>
3.1	Klinische Eigenschaften	27
3.2	Datenqualität	28
3.3	Behandlungskonzepte	28
3.3.1	Beckenbestrahlung	29
3.3.2	Hormontherapie	30
3.3.3	Gesamtdosis	32
3.4	Patterns of Care im internationalen Vergleich	34
3.4.1	USA	34
3.4.2	Japan	36
<b>4</b>	<b>Schlussfolgerung</b>	<b>37</b>
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>38</b>
<b>6</b>	<b>Anhang</b>	<b>40</b>
6.1	Erfassungsbogen	40

6.2	Fragebogen an Urologen und nachbetreuende Ärzte	44
7	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>45</b>
8	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>46</b>
9	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>47</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Epidemiologie und Ätiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung bei Männern in Deutschland und liegt damit vor Darm-, Lungen-, Harnblasen- und Magenkarzinomen.

20,3% der Krebsneuerkrankungen bei Männern in Deutschland betreffen die Prostata [2].

Karzinom	Prozentualer Anteil (%)
Prostata	20,3
Darm	16,3
Lunge	15,9
Harnblase	8,9
Magen	5,6

*Tab. 1: Prozentualer Anteil der Krebsformen bei Männern in Deutschland*

Das mittlere Alter bei Diagnose liegt bei 71 Jahren. Jährlich werden hierzulande ca. 40600 Prostatakarzinome neu diagnostiziert. [2] Seit Ende der 80er Jahre wird ein Anstieg der Inzidenz verzeichnet, was vor allem an der zunehmenden Häufigkeit der PSA- Bestimmung bei hoher Prävalenz des latenten Prostatakarzinoms liegt [1].

Die Mortalität beträgt  $20-30/10^5$ , das heißt etwas 30% der Erkrankten sterben an den Folgen des Karzinoms [2].

## 1.2 Histologische Einteilung

### 1.2.1 TNM- System

Bei der Klassifikation des Prostatakarzinoms kommt überwiegend das seit 1987 international einheitliche TNM-System der UICC zur Anwendung.

Grundvoraussetzung für die Diagnosestellung und Einteilung ist die histologische Sicherung, wobei nur Adenokarzinome in die Klassifikation des Prostatakarzinoms einbezogen werden. Das TNM-System der International Union Against Cancer (UICC) liegt aktuell in der 6. Auflage aus dem Jahr 2002 vor. Gegenüber der vorherigen, während des Erfassungszeitraumes gültigen Einteilung aus dem Jahr 1997 hat sich nur eine wesentliche Änderung ergeben: Das Stadium T2c zur Kennzeichnung des lokal begrenzten Tumorbefalls beider Lappen der Prostata wurde wieder eingeführt, da sich diese genauere Differenzierung als prognostisch relevant ergeben hat [57].

<b>Primärtumor</b>	
Tx	Primärtumor ist nicht erfasst
T0	Kein Hinweis für einen Primärtumor
T1	Klinisch inapparenter Tumor ohne Tastbefund oder Erfassung durch bildgebende Verfahren
T1a	Zufälliger Tumornachweis in weniger als 5% des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger Tumornachweis in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumornachweis durch Feinnadelbiopsie
T2	Tumor auf die Prostata beschränkt
T2a	Tumorbefall eines Lappens
T2b	Tumorbefall beider Lappen
T3	Tumor über die Prostata kapsel ausgedehnt
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (uni- oder bilateral)

T3b	Tumorbefall der Samenblasen
T4	Tumor ist fixiert oder bricht in benachbarte Strukturen (außer den Samenblasen) ein: Blasen Hals, externer Sphinkter, Rektum, M. levator und/oder Beckenwand
<b>Regionale Lymphknoten</b>	Als regionale Lymphknoten werden alle Lymphknoten bezeichnet, die unterhalb der Bifurkation der A. iliaca communis liegen
Nx	Lymphknotenstatus ist nicht erfassbar
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastase in einem oder mehreren regionalen Lymphknoten
<b>Fernmetastasen</b>	
Mx	Fernmetastasen sind nicht erfassbar
M0	Kein Nachweis von Fernmetastasen
M1	Nachweis von Fernmetastasen
M1a	Nicht regionale(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Fernmetastasen

Tab. 2: Stadieneinteilung nach TNM- System, 1997 [56]

### 1.2.2 Histologische Klassifikation

Gewöhnliche Adenokarzinome aus peripher azinösen Drüsen machen 95% der Prostatakarzinome aus. Seltene Histologien (unter 10%) verteilen sich auf Transitionalzellkarzinome, Plattenepithelkarzinome, Adenokarzinome mit neuroendokriner Differenzierung und Sarkome. Eine Rarität stellen Prostatametastasen anderer Tumore dar [9].

### 1.2.3 Grading

Für die Tumordifferenzierung (Grading) gibt es beim Prostatakarzinom zwei Einteilungssysteme. Nach WHO erfolgt die Aufteilung wie in der folgenden Tabelle ersichtlich [20, 65].

<b>Grading</b>	<b>Differenzierungsgrad</b>
G I	Hoch differenziert, geringe Kernatypie
G II	Wenig differenziert, mäßige Kernatypie
G III	Kribriiformes oder solides oder trabekuläres oder prostatic duct oder muzinöses Karzinom

*Tab. 3: Grading*

Die international verbreitete Einteilung nach Gleason basiert auf der Bewertung der glandulären Differenzierung und des strukturellen Wachstumsmusters [16]. Das Muster wird mit Punkten von 1 bis 5 bewertet.

- Gleason 1: Umschriebene Knoten von einheitlichen, einzelnen, enggepackten und glatt begrenzten Drüsen.
- Gleason 2: Drüsen eher locker angeordnet, aber immer noch umschrieben. Minimale Ausbreitung der neoplastischen Drüsen in das umgebende Stroma.
- Gleason 3: Tumor infiltriert das umgebende Prostatagewebe. Die Drüsen variieren erheblich in Größe und Gestalt, sind aber abgrenzbare Einheiten.
- Gleason 4: Die Drüsen sind nicht länger einzeln und abgegrenzt, sondern scheinen verschmolzen mit unregelmäßigen Grenzen.

- Gleason 5: Aufhebung der glandulären Differenzierung. Die Tumoren bestehen aus soliden Nestern, Strängen oder Einzelzellen.

Die Punktzahlen aus den beiden am häufigsten auftretenden Wachstumsmustern innerhalb des untersuchten Gewebes werden addiert und ergeben den so genannten Gleason- Score [32]. 2/3 der Patienten werden mit Gleason-Score 5-7 diagnostiziert [34].

### 1.3 Therapieoptionen

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose weisen über 50 % der Patienten mit einem Prostatakarzinom ein frühes und damit potentiell heilbares Tumorstadium auf [65]. Unter anderem in Abhängigkeit vom Alter des Patienten kommen die radikale Prostatektomie, die alleinige lokale oder lokoregionäre Strahlentherapie oder die Kombination von operativem Verfahren und additiver bzw. adjuvanter Strahlenbehandlung als kurative Therapien in Frage.

Als palliative Behandlung der inkurablen Patienten hat sich vor allem die Hormontherapie, weniger die Chemotherapie bewährt. [12]

#### 1.3.1 Operation

Die radikale Prostatektomie wird über einen suprapubischen oder transperinealen Zugang vorgenommen.

Da die Wahrscheinlichkeit für eine Lymphknotenmetastasierung ab einem PSA-Wert über 20ng/ml, einem Gleason- Score von mindestens 7 bzw. einem klinischen Tumorstadium cT3 jeweils um 10% steigt, sollte in diesen Fällen eine Lymphadenektomie durchgeführt werden [35]. Bei bereits vorliegender lymphonodulären Metastasierung ist von der alleinigen Prostatektomie keine dauerhafte Tumorkontrolle zu erwarten, sodass in dieser Situation eine

Kombination aus Hormontherapie und Operation das Überleben verbessert [12].

Eine weitere Möglichkeit der Operation bietet die laparoskopische Prostatektomie. Hier finden sich positive Ergebnisse vor allem bezüglich des Potenserhaltes (>80% bei jüngeren Patienten) und der Harninkontinenz (90% komplette Kontinenz nach einem Jahr). Ein sicherer Schluss hinsichtlich der Vollständigkeit der Prostataresektion lässt sich allerdings aufgrund mangelnder Erfahrung noch nicht ziehen [46].

### 1.3.2 Strahlentherapie

Für die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms stehen generell perkutane und interstitielle Techniken zur Verfügung.

Bei der dreidimensionalen Konformationsstrahlentherapie (3D-CRT) werden Zielvolumen sowie strahlenempfindliche Strukturen durch ein in exakter Behandlungsposition angefertigtes Computertomogramm dargestellt. Auf dessen Basis kann vor Beginn der Therapie ein Abbild der späteren Dosisverteilung in Form von Isodosen (Bereiche gleicher Dosen) und ein Dosis-Volumen-Histogramm (grafische Darstellung des Anteils eines Organs, welches mehr als eine bestimmte Dosis erhält) erlangt werden. Ziel dabei ist es, die umliegenden Risikoorgane - insbesondere distales Rektum, Analkanal, Blase und Hüftgelenke - soweit wie möglich zu schonen [6, 23, 29, 52].

Eine Schwierigkeit der 3D-CRT besteht in der Bestrahlung konkaver Zielvolumina, welche eine Risikostruktur umschließen oder ummauern. Beim Prostatakarzinom ist dies der Fall, wenn das Rektum semizirkulär von der Prostata umgeben ist. Hier kommt zunehmend die sogenannte intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) zum Einsatz, bei der jedes Strahlfeld gezielt inhomogen gestaltet wird, sodass in der Summe aller Richtungen eine kompliziert geformte, konkave Dosisverteilung erzeugt werden kann [48]. Für die sichere Applikation ist ein hoher Aufwand bezüglich der Patientenfixierung und der täglichen Reposition nötig. So muss beispielsweise auch beachtet werden, dass durch unterschiedliche Rektumfüllung bis zu 1 cm

anterior-posteriore und longitudinale Abweichungen der Prostataposition entstehen können [17, 18, 30].

Den Erfolg der IMRT beweist eine Studie von Zelefsky et al. [60] mit Patienten in den klinischen Stadien T1c- 3, bei denen in einem Arm die 3D- RT, im anderen die IMRT zum Einsatz kam. Die Daten belegen die Durchführbarkeit und Sicherheit der IMRT und zeigen, dass durch diese Methode ohne Dosisverluste im Zielvolumen die Häufigkeit von Akut- und Spätnebenwirkungen auf das Rektum reduziert werden kann [47, 61].

Eine interstitielle Bestrahlung ist mittels Brachytherapie möglich. Hier werden radioaktive Quellen unmittelbar in die Prostata eingebracht, um dort eine möglichst hohe wirksame Dosis zu konzentrieren.

Der hohe Dosisgradient zur Umgebung soll eine bestmögliche Schonung der umgebenden Strukturen gewährleisten. Bei der permanenten Brachytherapie werden radioaktive Strahlenquellen (Seeds) in die Prostata eingebracht, welche über die Dauer ihrer Abklingzeit bis zu 160 - 220 Gy im Gewebe applizieren. Unterschiedlich dazu werden bei der temporären Brachytherapie im sogenannten Afterloading- Verfahren hochradioaktive Strahlenquellen für einen genau vorberechneten Zeitraum über Hohlnadeln in die Prostata eingebracht. So werden innerhalb kurzer Zeit hohe Strahlendosen mit großer Dosisleistung (high dose rate, HDR) appliziert. Diese Form der Brachytherapie kommt in der Regel als Boosttherapie in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung zum Einsatz [15].

Folge der interstitiellen Therapie ist eine gute Verträglichkeit mit geringen Inkontinenzraten bei geringer Dosisbelastung des Rektums [8, 55].

Ein Vergleich der Lebensqualität von Patienten mit Prostatakarzinom, denen eine Dosisescalation mittels 3D- CRT bis 74 Gy oder mittels HDR- Brachytherapie appliziert wurde, ergab nur geringe Unterschiede [53].

### 1.3.3 Hormontherapie

Das allgemeine Prinzip der Hormontherapie basiert auf der Tatsache, dass die Wachstumsrate des Prostatakarzinoms durch Testosteron stimuliert wird und die Androgensuppression in ca. 80% eine Remission induziert.

Die alleinige Hormontherapie findet als palliative Maßnahme zur Wachstumsverzögerung des Karzinoms Anwendung. Daneben kommt die hormonelle Therapie auch als neoadjuvante Behandlungsform im Rahmen einer multimodalen Therapie vor Operation oder Radiotherapie sowie begleitend zur perkutanen Radiotherapie zum Einsatz.

Zur Durchführung der hormonellen Therapie stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Einfachste Möglichkeit der Androgendeprivation ist die beidseitige plastische Orchiectomie nach Riba. Die Hormonablation kann aber auch medikamentös durch LH-/RH- Analoga wie Buserelin, Goserelin, Leuprorelin und Triptorelin oder die peripher wirksamen Testosteron-Antagonisten Flutamid und Cyproteron-Acetat erfolgen [34].

## 1.4 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Bezüglich der Nebenwirkungen der Strahlentherapie wird unterschieden in Akut- (während oder innerhalb von 90 Tagen nach Therapie) und Spätnebenwirkungen (>90 Tage nach Therapie), wobei fließende Übergänge bestehen [9].

### 1.4.1 Akutnebenwirkungen

Vorwiegend betroffen sind der gastrointestinale Bereich sowie die ableitenden Harnwege.

So kommt es während der Strahlentherapie in vielen Fällen zu ausgeprägter Dysurie, Pollakisurie und Nykturie. Seltener treten Mikro- oder Makrohämaturie auf. Die klinisch relevanten Symptome des Gastrointestinaltraktes beruhen auf

einer rektosigmoidalen Mukositis und bestehen in Diarrhoe, Tenesmen und rektalen Blutungen [9, 66].

Nur in sehr seltenen Fällen muss die Radiatio wegen akuter Unverträglichkeit unterbrochen werden. Mit einem Abklingen der Symptome ist nach 2- 4 Wochen nach Ende der Strahlentherapie zu rechnen [21].

#### 1.4.2 Spätnebenwirkungen

Die Gesamtinzidenz von Nebenwirkungen des Harntraktes und des Rektosigmoids nach Strahlentherapie wird in der Literatur mit 3- 5% für schwere und 7- 10% für mäßige Spätnebenwirkungen angegeben [9].

Durch die 3-D-CT geplante Radiatio sind stärker ausgeprägte Spätfolgen wie Enddarmreizung, Stuhl- und Harninkontinenz, Harnröhrenstenosen sowie Zystitiden deutlich zurückgegangen. Das Risiko für dauerhafte Impotenz wird zwischen 6- 84% angegeben, wobei dabei jedoch oft Aussagen zur Potenz vor Beginn der Radiatio fehlen [24, 49, 64].

#### 1.5 Nachsorge

Eine Anamnese und körperliche Untersuchung inklusive rektaler Palpation sowie die Bestimmung des PSA sollte im ersten posttherapeutischen Jahr in 3-monatigen, später in 6-monatigen Abständen erfolgen. Ab dem 4. Jahr genügt eine jährliche Nachsorge. Neben dem Ausschluss eines Tumorrezidivs oder einer Tumorprogression ist vor allem die Überprüfung der Verträglichkeit der zuvor durchgeführten Behandlung Schwerpunkt der Untersuchung [65].

Als Hinweis auf eine Tumorprogression, lokal oder systemisch, gilt ein erneuter Anstieg in mindestens drei aufeinander folgenden PSA-Werten [5].

In Abhängigkeit der Ergebnisse der dann durchgeführten Untersuchungen (Röntgenthorax in 2 Ebenen, Skelettszintigraphie, Abdomen-/Becken- CT) und des Allgemeinzustandes sowie des Alters des Patienten sollte der Einsatz einer

hormonellen, in seltenen Fällen auch chemotherapeutischen Therapie überdacht werden [65].

## 1.6 Ziel der eigenen Arbeit

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Analyse der radioonkologischen Versorgungsstrukturen und der Therapieergebnisse der primären Strahlentherapie des Prostatakarzinoms im Behandlungszeitraum 1998-2000 auf der Ebene eines regionalen Qualitätszirkels.

Neben der Evaluation der Behandlungsergebnisse bezüglich PSA- Verlauf, lokaler Kontrolle, Überleben sowie Nebenwirkungen wurden auch die strahlentherapeutischen Konzepte der unterschiedlichen Kliniken erfasst und hinsichtlich ihres Qualitätsstandards geprüft mit dem Ziel, einen flächendeckenden Qualitätsvergleich durchzuführen.

## 1.7 Methodik

### 1.7.1 Datenerhebung und Auswahl der Patienten

Die multizentrische retrospektive Auswertung erfolgte an den vier nordbayerischen Zentren Ansbach, Aschaffenburg, Bamberg und Würzburg. Zwei Zentren mit <20 dokumentierbaren Patienten wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die analysierten Zentren stellen die strahlentherapeutische Versorgung in Nordbayern für eine Bevölkerung von etwa 2,3 Millionen bereit [58].

Die Datenerhebung erfolgte anhand der Krankenakten und Bestrahlungsunterlagen. Im Zeitraum der Datenerhebung von 3/2003 bis 9/2004 konnten 148 in kurativer Absicht primär perkutan bestrahlte Patienten erfasst werden. Einschlusskriterien der Untersuchung waren die Primärdiagnose eines Prostatakarzinoms, die primäre Radiatio im Zeitraum

vom 01.01.1998 bis zum 31.12.2000 und die Gesamtbestrahlungsdosis von mindestens 56 Gy.

Strahlentherapie in der Rezidivsituation wurde in der Erhebung nicht berücksichtigt. Brachytherapien wurden im untersuchten Zeitraum noch nicht durchgeführt.

Die Aktenauswertung erfolgte anhand des unter 6.1 aufgeführten Erhebungsbogens. Angaben zum Überlebensstatus der Patienten wurden von den Einwohnermeldeämtern eingeholt.

Um einen möglichst langen Nachsorgezeitraum zu überblicken, wurde darüber hinaus neben dem strahlentherapeutischen Follow-up auch die Nachsorge des weiterbetreuenden Urologen bzw. Hausarztes mithilfe eines Fragebogens erfasst. Dieser ist unter 6.2 aufgeführt.

#### 1.7.2 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden in einer Excel-2000-Datenbank erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software Statistica (Version 6.1, Fa. StatSoft, Tulsa, OK, USA). Zum Vergleich der Patienten- und Behandlungscharakteristika der einzelnen Zentren wurde der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Zur Auswertung der biochemischen Kontrolle kam die Kaplan-Meier-Methode zum Einsatz. Ein biochemisches Rezidiv wurde entsprechend den ASTRO-Kriterien 1996 mit Rückdatierung definiert. Danach gelten drei konsekutive PSA-Anstiege als Rezidiv, wobei der Zeitpunkt des Rezidivs in der Mitte zwischen letztem Wert vor dem Anstieg und erstem angestiegenen Wert liegt [5].

Zum Vergleich des Gesamtüberlebens und der biochemischen Kontrolle zwischen den Patientenuntergruppen wurde der Wilcoxon-Test herangezogen.

## 2 Eigene Erhebungen

### 2.1 Deskription des Kollektivs

#### 2.1.1 Anzahl Patienten pro Klinik

Das Kollektiv der in der Erhebung erfassten zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2000 primär bestrahlten Patienten setzt sich aus folgenden Patientenzahlen der jeweiligen Kliniken zusammen (Tab. 4):

<b>FALLZAHLEN</b>	<b>Primär bestrahlte Patienten</b>
alle	148
Zentrum 1	28
Zentrum 2	47
Zentrum 3	32
Zentrum 4	41

*Tab. 4: Anzahl der Patienten in den einzelnen Zentren*

#### 2.1.2 Altersverteilung

Die Alterverteilung der Patienten zeigt sich wie in Abbildung 1. Das durchschnittlich jüngste Patientengut findet sich in Zentrum 1 (64,1 Jahre), das durchschnittlich älteste in Zentrum 2 (68,7 Jahre).

Dennoch beträgt der Unterschied im Mittelwert der Altersverteilung zwischen diesen beiden Zentren nur 4,6 Jahre und ist nicht signifikant.

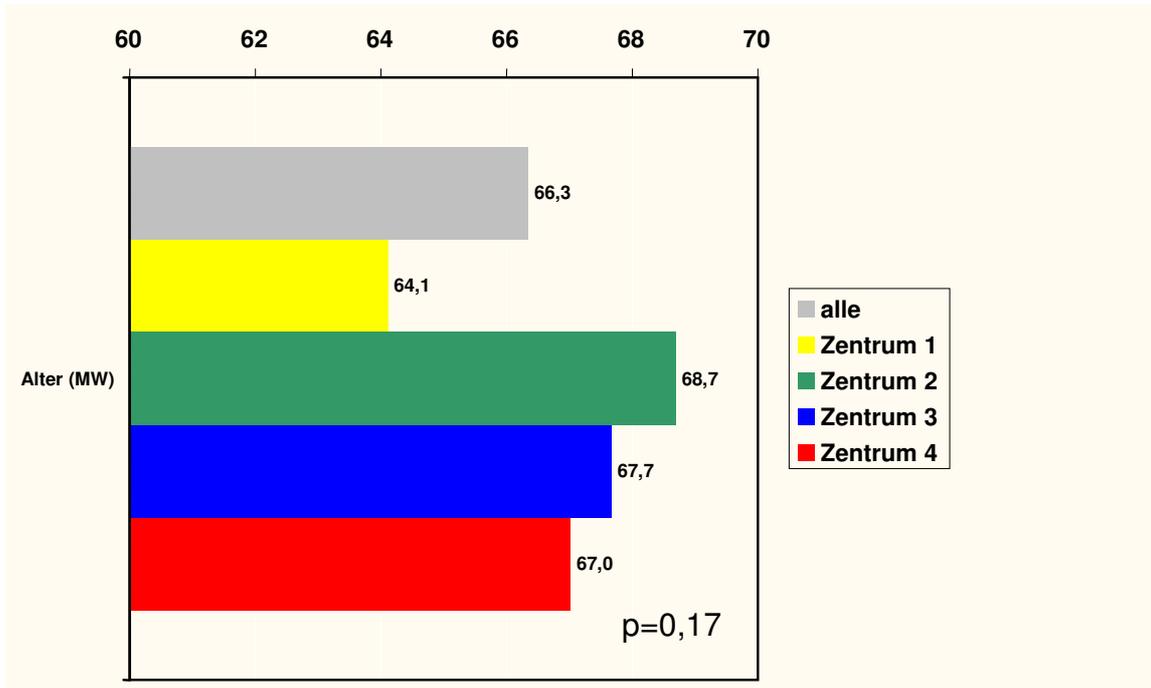


Abb. 1: Altersverteilung in den Zentren (Angaben in Jahren)

## 2.2 Klinische Eigenschaften

### 2.2.1 T-Stadien

58,4% der Patienten befanden sich vor Bestrahlung in Stadium T1 oder T2. Die meisten Patienten (72,3%) im Stadium T1 oder T2 wurden im Zentrum 2 erfasst (Abb. 2).

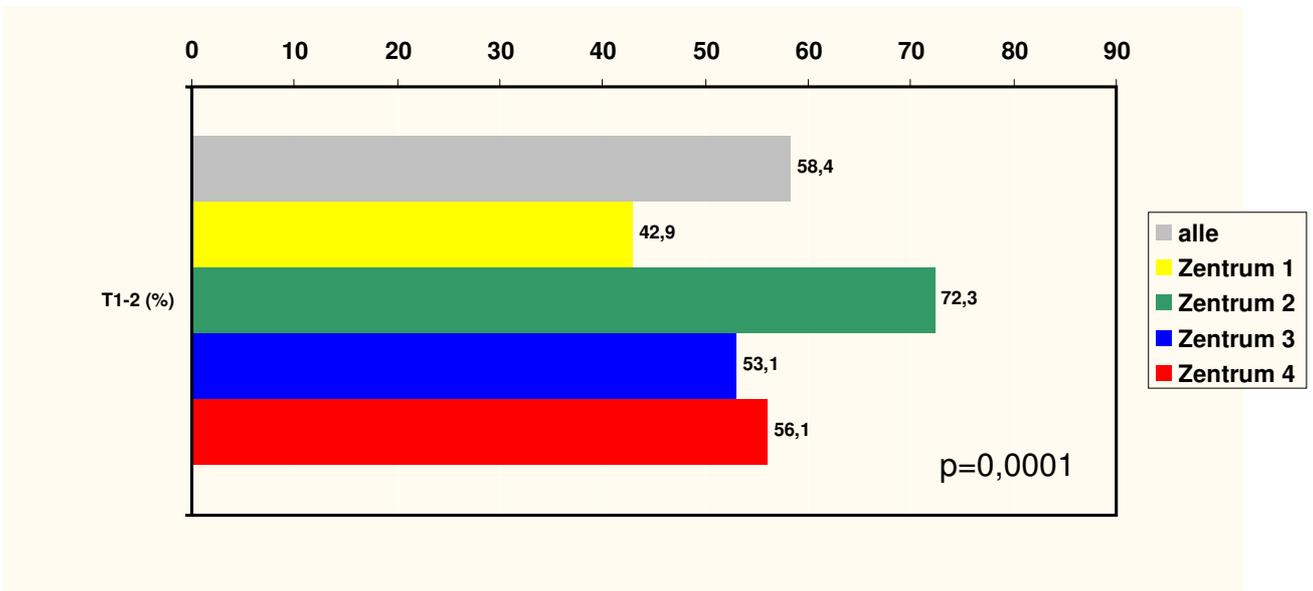


Abb. 2: T1-2 Stadien in den einzelnen Zentren (Angaben in Prozent)

Die genaue Aufteilung in die T-Stadien ist Tabelle 5 zu entnehmen. Im Stadium T1 befanden sich vor Bestrahlung in allen Zentren 32,9%, im Stadium T2 25,5%. Die restlichen 41,6% verteilen sich auf T3 und T4 oder unbekannte T-Stadien.

Die Unterschiede der klinischen T- Stadien zwischen den einzelnen Zentren sind signifikant ( $p=0,0001$ ).

Klinik	1	2	3	4	Gesamt
T1	14,3	63,8	37,5	4,9	32,9
T2	28,6	8,5	15,6	51,2	25,5
T3	32,1	14,9	25,0	24,4	22,8
T4	0	6,4	12,5	17,1	9,4
Keine Angabe	25,0	6,4	9,4	2,4	9,4

Tab. 5: T- Stadien-Verteilung (Angaben in Prozent)

## 2.2.2 Lymphknotenbefall

Ein positiver Lymphknotenstatus (N1, N2) wurde in allen Zentren in 12,7% ermittelt. Zwischen den einzelnen Zentren besteht ein signifikanter Unterschied ( $p= 0,0002$ ).

Mit Abstand am häufigsten zeigte sich ein nodaler Befall in Zentrum 3 (34,4%). In den übrigen Zentren bewegte sich der positive Lymphknotenbefund zwischen 6,4% und 7,3% (Abb. 3).

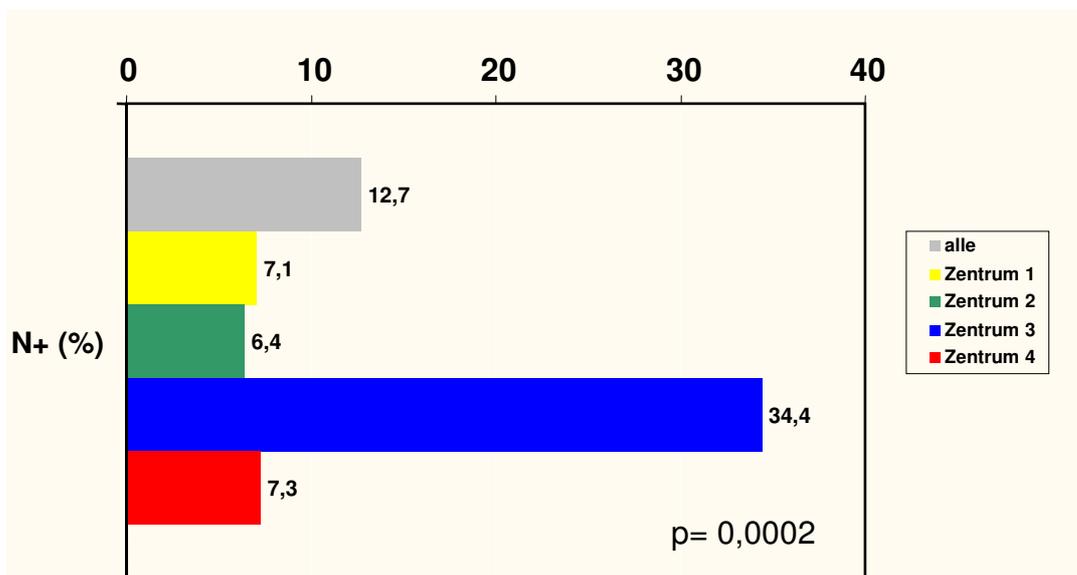


Abb. 3: Positiver Lymphknotenbefall (Angaben in Prozent)

## 2.2.3 Grading

Der Gleason- Score bei den primär bestrahlten Patienten wurde mittels Stanzbiopsie ermittelt. Bei 91 Patienten von 148 fehlte die entsprechende Angabe, was einem Anteil von 61,5% entspricht.

Der Gleason- Score verteilt sich wie in Tabelle 6 ersichtlich.

Der kleinste in allen Zentren ermittelte Gleason-Score beträgt 2, der größte 9.

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den Zentren ( $p= 0,0026$ ).

Klinik	Median	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
1	6,0	5,9	1,6	4,0	8,0
2	5,0	5,3	1,7	2,0	9,0
3	7,0	7,0	1,0	6,0	8,0
4	8,0	7,7	1,1	6,0	9,0
Gesamt	6,0	5,8	1,8	2,0	9,0

Tab. 6: Gleason- Score in den einzelnen Kliniken

Der Median des Gleason- Scores im Gesamtkollektiv der primär bestrahlten Patienten beträgt 6,0. Mit dem Wert 8 weist Zentrum 4 den größten Median auf (Abb. 4).

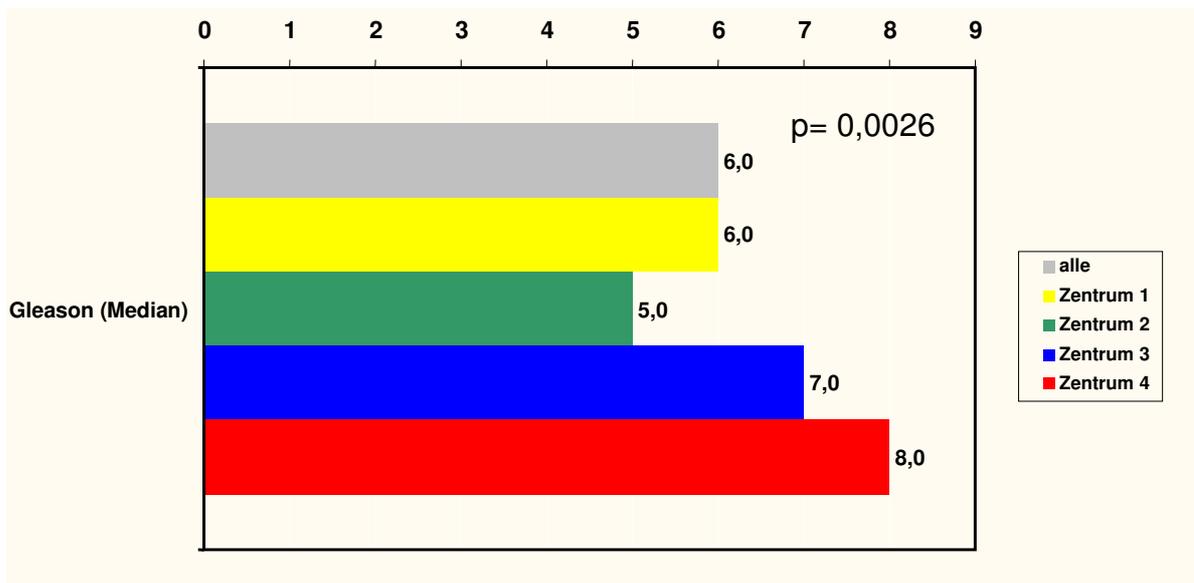


Abb. 4: Median des Gleason-Scores

Im Gesamtkollektiv beträgt der Median des Gradings 2,0.

Somit wurde am häufigsten ein mäßig differenziertes Prostatakarzinom diagnostiziert (Tab. 7).

Klinik	Median	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
1	2,0	2,1	0,6	1,0	3,0
2	2,0	1,7	0,7	0	3,0
3	2,5	2,4	0,6	1,0	3,0
4	3,0	2,5	0,7	1,0	3,0
Gesamt	2,0	2,1	0,7	0	3,0

Tab. 7: Grading nach einzelnen Zentren

#### 2.2.4 PSA- Wert

Der Median des Prostataspezifischen Antigens vor jeglicher Therapie (Hormonentzug, Bestrahlung) betrug bezogen auf das Patientengut aller Zentren 11,3 ng/ml. Den niedrigsten Ausgangswert zeigte Zentrum 1 mit 8,4 ng/ml, den höchsten Zentrum 3 mit 17,3 ng/ml (Abb. 5), wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist ( $p= 0,40$ ).

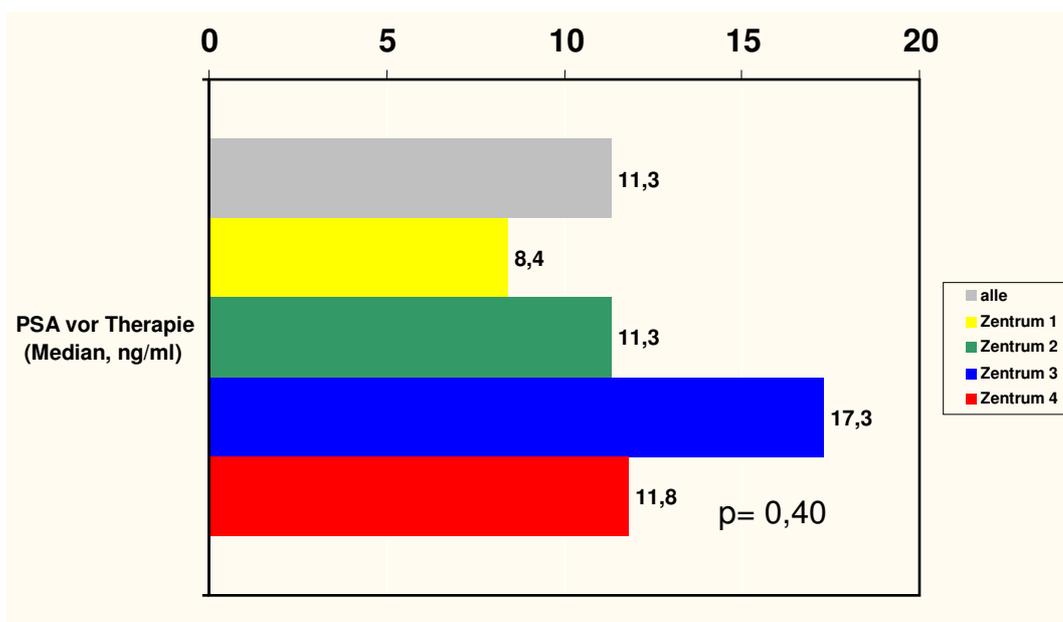


Abb. 5: PSA- Mediane vor Therapie (Angaben in ng/ml)

## 2.3 Bestrahlung

### 2.3.1 Gesamtdosis

Bezogen auf alle Zentren wurde im Mittel eine Gesamtdosis von 69,1 Gy appliziert. Dabei variierten die mittleren Gesamtdosen zwischen 66,7 Gy in Zentrum 3 und 71,0 Gy in Zentrum 1 signifikant (Abb. 6).

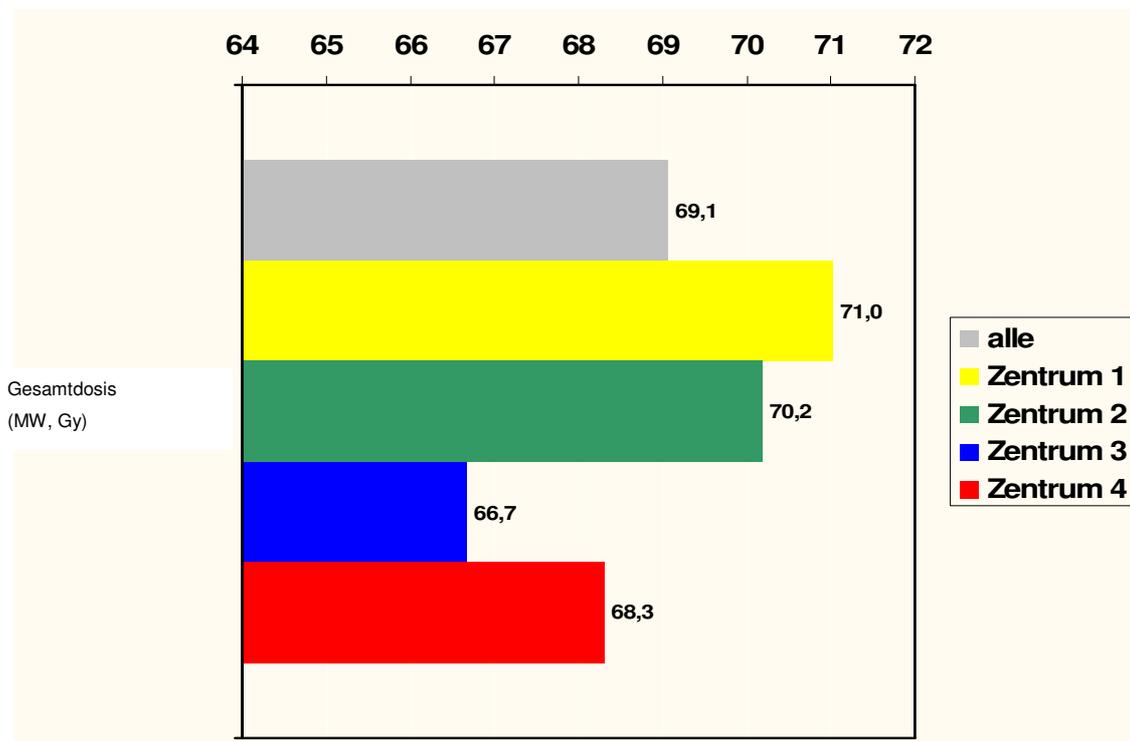


Abb. 6: Mittelwerte der Gesamtdosis nach Zentren (Angaben in Gy)

Die Gesamtdosis wurde in ein bis vier Serien verabreicht, wobei üblicherweise fünf Bestrahlungen in der Woche durchgeführt wurden mit zweitägigen Pausen am Wochenende. Einzeldosen wählten die Zentren in Höhe von 1,8 Gy (80,5%) und 2,0 Gy (19,5%).

### 2.3.2 Bestrahlungstechnik

In den einzelnen Serien wurden verschieden große Felder bestrahlt. Dabei kam die 2-, 3-, 4- und 5- Felder-Technik zum Einsatz.

In der 1. Serie wurde in allen Zentren überwiegend die 4- Felder- Technik angewandt, in Zentrum 1 mit 100% am häufigsten.

Unterschiede zwischen den Zentren zeigten sich dagegen in der 2. Serie. Während in Zentrum 1 und 2 der überwiegende Teil der Patienten mit 3 Feldern bestrahlt wurde, kam in Zentrum 3 und 4 weiterhin die 4- Felder- Technik zum Einsatz.

Auf eine 3. Serie wurde bei insgesamt 61,1% der Patienten verzichtet, mit 85,4% am häufigsten in Zentrum 4.

In Zentrum 1 und 3 erhielten insgesamt 2,7% der Patienten eine 4. Serie, in Zentrum 1 in 3- Felder, in Zentrum 3 in 4- Felder- Technik.

<b>1. Serie</b>	<b>2 Felder</b>	<b>3 Felder</b>	<b>4 Felder</b>	<b>5 Felder</b>	<b>6 Felder</b>	<b>Nicht zutreffend</b>
<b>Zentrum 1</b>	0	0	100,0	0	0	0
<b>Zentrum 2</b>	0	16,7	79,2	4,2	0	0
<b>Zentrum 3</b>	0	3,1	96,9	0	0	0
<b>Zentrum 4</b>	0	0	95,1	2,4	2,4	0
<b>Alle</b>	0	6,0	90,6	2,0	0,7	0

*Tab. 8: Felder –Techniken der 1. Serie nach Zentren (Angaben in %)*

<b>2. Serie</b>	<b>2 Felder</b>	<b>3 Felder</b>	<b>4 Felder</b>	<b>5 Felder</b>	<b>6 Felder</b>	<b>Nicht zutreffend</b>
<b>Zentrum 1</b>	0	78,6	14,3	3,6	0	3,6
<b>Zentrum 2</b>	0	64,6	18,8	0	0	16,7
<b>Zentrum 3</b>	6,3	3,1	90,6	0	0	0
<b>Zentrum 4</b>	2,4	9,8	85,4	0	2,4	0
<b>Alle</b>	2,0	38,9	51,7	0,7	0,7	6,0

*Tab. 9: Felder –Techniken der 2. Serie nach Zentren (Angaben in %)*

<b>3. Serie</b>	<b>2 Felder</b>	<b>3 Felder</b>	<b>4 Felder</b>	<b>5 Felder</b>	<b>6 Felder</b>	<b>Nicht zutreffend</b>
<b>Zentrum 1</b>	0	85,7	0	0	0	14,3
<b>Zentrum 2</b>	0	6,3	0	0	0	30,2
<b>Zentrum 3</b>	0	0	78,1	0	0	4,7
<b>Zentrum 4</b>	0	0	12,2	0	2,4	85,4
<b>Alle</b>	0	18,1	20,1	0	0,7	61,1

*Tab. 10: Felder –Techniken der 3. Serie nach Zentren (Angaben in %)*

<b>4. Serie</b>	<b>2 Felder</b>	<b>3 Felder</b>	<b>4 Felder</b>	<b>5 Felder</b>	<b>6 Felder</b>	<b>Nicht zutreffend</b>
<b>Zentrum 1</b>	0	10,7	0	0	0	89,3
<b>Zentrum 2</b>	0	0	0	0	0	100
<b>Zentrum 3</b>	0	0	3,1	0	0	96,9
<b>Zentrum 4</b>	0	0	0	0	0	100
<b>Alle</b>	0	2,0	0,7	0	0	97,3

*Tab. 11: Felder –Techniken der 4. Serie nach Zentren (Angaben in %)*

### 2.3.3 Zielvolumen

In 28,9% der Fälle bestrahlte man in der Hauptserie das Lymphabflussgebiet mit.

Wie in Abbildung 7 ersichtlich variierten die Therapieregime der einzelnen Zentren hierbei sehr stark. Während in Zentrum 3 mit 96,6% bei der Mehrheit der Patienten das Lymphabflussgebiet in die Radiatio mit eingeschlossen wurde, setzten die übrigen Zentren diese umfassendere Technik nur in 19,5% (Zentrum 4), 10,7% (Zentrum 1) und 2,1% (Zentrum 2) der Fälle ein. ( $p=0,001$ )

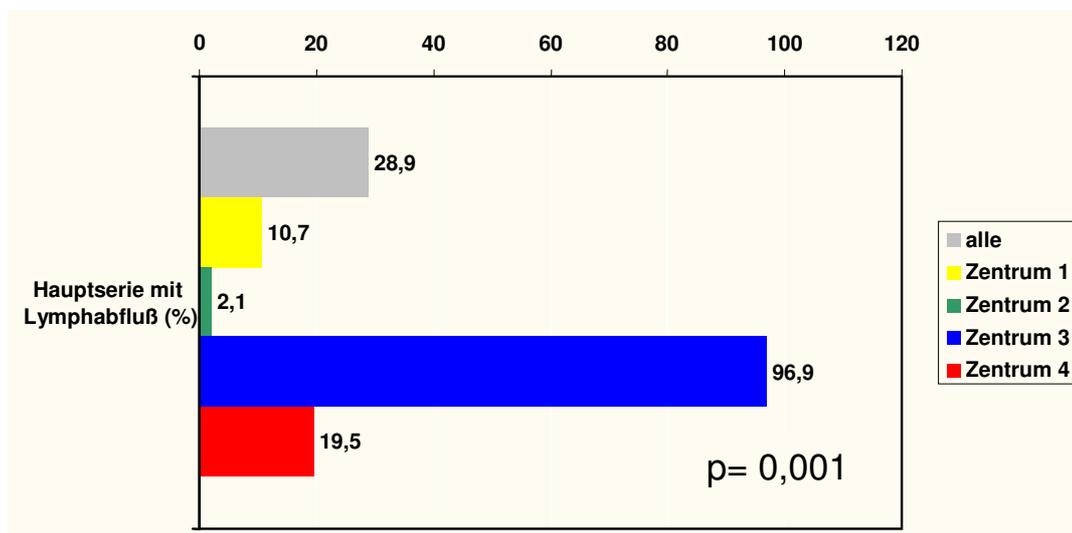


Abb. 7: Hauptserie mit Lymphabfluss (Angaben in Prozent)

Der Median der Volumina der 1. Serie beträgt insgesamt 334,0 ml.

In Zentrum 2 wurden mit einem Median von 194,0 ml die Volumina der 1. Serie am kleinsten, in Zentrum 3 mit 1130,0 ml am größten gewählt (Tab. 12).

Zentrum	Median	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
1	391,5	476,7	312,8	221,0	1376,0
2	194,0	237,6	257,8	99,0	1891,0
3	1130,0	1445,2	1864,7	459,0	11464,0
4	334,0	488,4	474,8	104,0	1986,0
Gesamt	334,0	610,1	1015,7	99,0	11464,0

Tab. 12: Volumina 1. Serie (Angaben in ml)

## 2.4 Hormontherapie

Beim Einsatz der (neo)adjuvanten Hormontherapie besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Zentren ( $p= 0,043$ ). In Zentrum 3 wurde diese Therapieform mit 90,6% am häufigsten angewandt, in Zentrum 2 am seltensten mit 53,2% (Abb. 8)

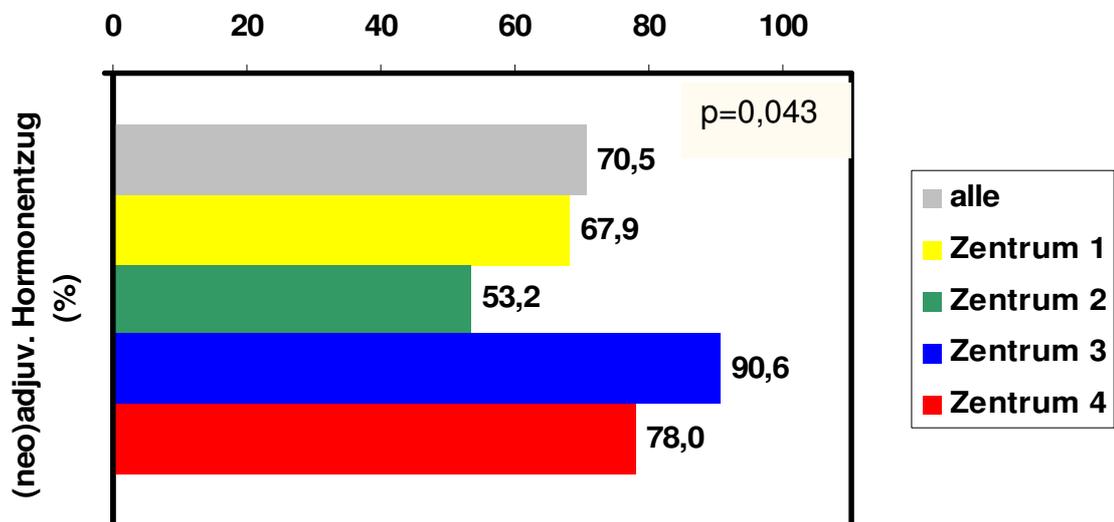


Abb. 8: (Neo) adjuvanter Hormonentzug (Angaben in %)

## 2.5 Follow- Up

### 2.5.1 Biochemische Kontrolle

Die biochemische Kontrolle (ASTRO- Kriterien mit Rückdatierung [5]) nach 5 Jahren betrug insgesamt 68,8%. Dieser Anteil der Patienten war also nach 5 Jahren rezidivfrei. Rezidivfreiheit wurde durch das Fehlen dreier konsekutiver PSA- Anstiege definiert.

Tabelle 13 zeigt die genaue Verteilung der gesamten Anzahl der erfassten PSA-Werte.

Zentrum	Median	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
1	8,0	7,8	3,0	2,0	16,0
2	7,0	6,0	2,4	1,0	10,0
3	4,5	5,2	3,3	1,0	16,0
4	7,0	7,7	4,5	1,0	16,0
Gesamt	6,0	6,6	3,5	1,0	16,0

*Tab. 13: Anzahl der PSA-Werte*

In Abbildung 9 und Tabelle 14 sind die biochemischen Kontrollen der einzelnen Zentren ersichtlich. In Zentrum 2 ist die biochemische Kontrolle mit 81,3% am höchsten, in Zentrum 4 mit 53,1% am niedrigsten.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren sind hier signifikant ( $p= 0,009$ ).

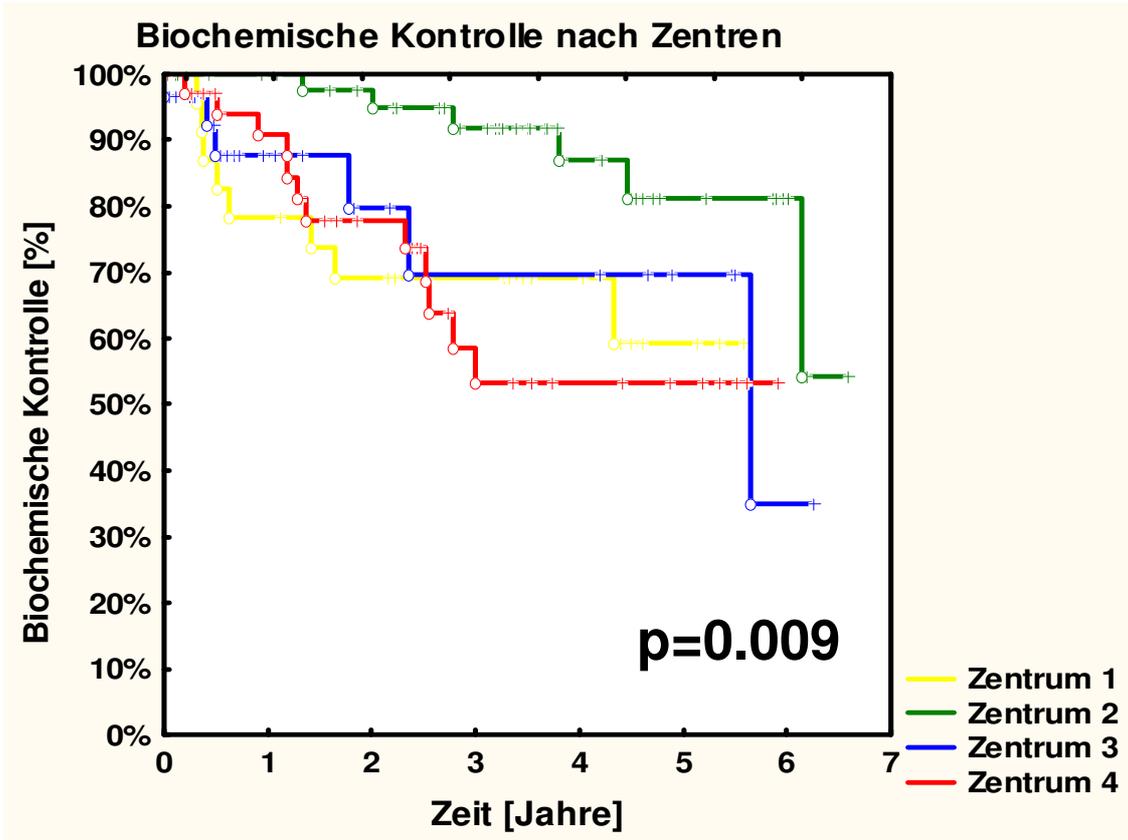


Abb. 9: Biochemische Kontrolle nach Zentren (Angaben in Prozent)

Zentrum	Biochemische Kontrolle nach 5 Jahren
1	59,2
2	81,3
3	69,7
4	53,1
Gesamt	68,8

Tab. 14: Biochemische Kontrolle nach Zentren (Angaben in Prozent)

## 2.5.2 Gesamtüberleben

Insgesamt ergibt sich eine Überlebensrate von 84,3% nach 3 Jahren und 72,2% nach 5 Jahren. Einen Überblick über das Gesamtüberleben innerhalb der einzelnen Zentren verschaffen Abbildung 10 und Tabelle 15. Das Maximum nach 3 und 5 Jahren wurde in Zentrum 4 erreicht.

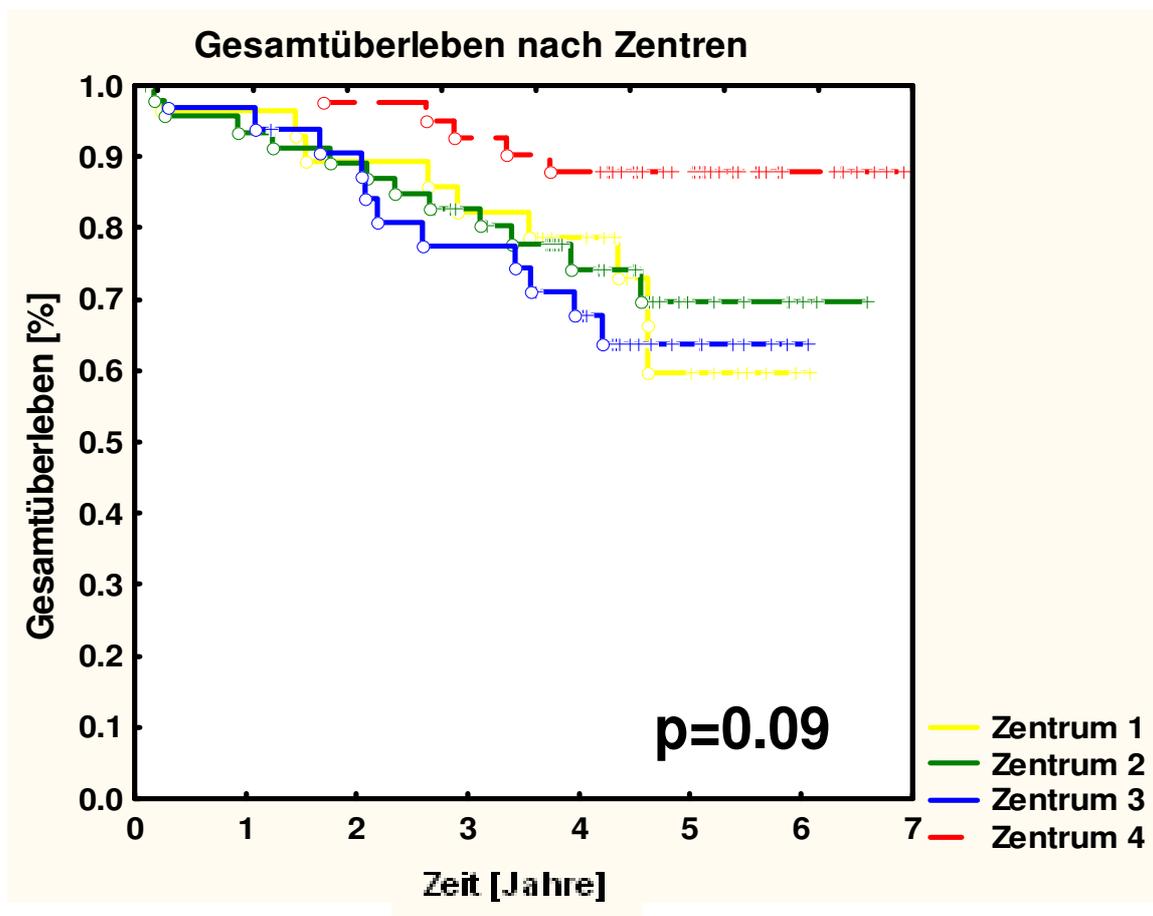


Abb. 10: Gesamtüberleben nach Zentren (Angaben in Prozent)

Zentrum	3-Jahres- Gesamtüberleben	5-Jahres- Gesamtüberleben
1	82,1	59,7
2	82,6	69,6
3	77,6	63,7
4	92,7	87,8
Gesamt	84,3	72,2

*Tab. 15: Gesamtüberleben nach Zentren (Angaben in Prozent)*

### 3 Diskussion

#### 3.1 Klinische Eigenschaften

Bei den klinischen Eigenschaften des Patientenkollektivs zeigte sich eine Heterogenität des Patientenkollektivs.

Das Alter der Patienten erwies sich als nicht signifikant unterschiedlicher Faktor. Der niedrigste Mittelwert der Zentren lag bei 64,1, der höchste bei 68,7 Jahren. Das Kollektiv ist dem Alter nach also relativ homogen. Die Altersstruktur stimmt annähernd mit dem internationalen Altersgipfel von 71 Jahren bei Diagnosestellung überein.

Während sich 72,3% der Patienten in Zentrum 2 im cT-Stadium 1 oder 2 befanden, waren es in Zentrum 1 nur 42,9%. Auch der Anteil nodal positiver Patienten variierte stark. In Zentrum 3 waren bei 34,4% der Patienten Lymphknoten befallen, während dies in den übrigen Zentren nur bei 6,4 bis 7,3% der Patienten der Fall war.

Diese signifikanten Unterschiede zwischen den Zentren lassen sich auf verschiedene Ursachen zurückführen. Die Patienten werden den Zentren von unterschiedlichen Kliniken bzw. niedergelassenen Ärzten zugewiesen. Dadurch ergibt sich eine unterschiedliche Qualität der Daten und Unterschiede im Behandlungskonzept, da bisher keine verbindlichen Leitlinien zum Prostatakarzinom existieren. Zum Beispiel werden die Stadien durch unterschiedliche Untersucher bestimmt, was gerade bei der digital rektalen Tastuntersuchung zu differierenden Einstufung in T-Stadien führen kann.

Nach Literaturdaten beträgt die Übereinstimmung von klinischem Stadium (Tastbefund) und pathologisch ermitteltem Stadium nur 61%, was die Subjektivität der cT-Stadien belegt [3, 11].

Auch bei der Bestimmung des Gleason-Scores durch unterschiedliche Pathologen besteht eine untersucherabhängige Komponente, wie Vergleiche von vor Ort erhobenen mit zentral festgelegten Gleason-Scores belegen [43].

So lag der Median des Gleason-Scores beispielsweise in Zentrum 4 bei 8,0, in Zentrum 2 hingegen bei 5,0. Der Unterschied ist signifikant.

Durch die Heterogenität der klinischen Eigenschaften des Patientenkollektivs ergibt sich auch eine sehr heterogene Indikationsstellung zur Strahlentherapie, die durch verbesserte Interdisziplinarität und Erstellung und Anwendung gemeinsamer Leitlinien vereinheitlicht werden könnte.

Aufgrund dessen wird derzeit in Deutschland eine S3-Leitlinie zur Therapie des Prostatakarzinoms entwickelt [14].

### 3.2 Datenqualität

In der Nachbeobachtungsdauer und in der mittleren Anzahl der PSA- Werte zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Zentren.

So betrug die Dauer der Nachsorge in Zentrum 4 mit im Mittel 5,4 Jahren deutlich länger als in Zentrum 2 mit 4,3 Jahren. Dies liegt zum einen an den unterschiedlichen Managementformen der Follow-ups in den einzelnen Zentren, aber auch an der Quote der Rückantworten der befragten Urologen.

Auch wurden die PSA- Werte in den Zentren unterschiedlich häufig bestimmt, so dass in Zentrum 1 im Mittel 7,8 PSA- Werte vorlagen, in Zentrum 3 jedoch nur 5,2. Dadurch können beispielsweise Unterschiede in der Erfassung eines Rezidivs auftreten, da drei aufeinander folgende Anstiege des PSA- Wertes als biochemisches Rezidiv gewertet wurden.

Durch die genannten Selektionseffekte ergaben sich signifikante Unterschiede im 5- Jahres- Gesamtüberleben und in der biochemischen Kontrolle.

### 3.3 Behandlungskonzepte

Die Analyse stellt eine Heterogenität der Behandlungskonzepte der Zentren dar. Die strahlentherapeutischen Konzepte variierten vor allem in der Zielvolumendefinition, weniger in der applizierten Gesamtdosis.

### 3.3.1 Beckenbestrahlung

Die Behandlungskonzepte der einzelnen Zentren unterscheiden sich durch die Häufigkeit der Mitbestrahlung der pelvinen Lymphknoten.

Entsprechend der hohen Anzahl nodal positiver Patienten in Zentrum 3 wurde dort auch zu 96,9% der Lymphabfluss mitbestrahlt. Es ergibt sich dadurch ein signifikanter Unterschied zu den anderen Zentren, bei denen nur 2,1 bis 19,5% der Patienten in dieser Weise bestrahlt wurden.

Generell gilt, dass bei der Beckenbestrahlung die Einteilung der Patienten in bestimmte Risikogruppen eine Rolle spielt. Zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung hat die Arbeitsgruppe um Roach eine Formel veröffentlicht. Hierbei bilden der Ausgangs- PSA sowie der Gleason-Score der Biopsie die Grundlage der Berechnung [45]:

$$\text{PSA} \times 2/3 + (\text{Gleason-Score} - 6) \times 10 = \text{N+} [\%]$$

Neben zahlreichen retrospektiven Studien mit Vorteilen zugunsten der lymphonodulären Radiotherapie [54] untersuchten drei randomisierte Studien die Wirkung einer elektiven RT

- der pelvinen Lymphbahnen in frühen Stadien (T1-2) [4]
- der pelvinen Lymphbahnen in lokal fortgeschrittenen Stadien (>T2a bzw. PSA >20 bzw. Gleason >6) [44]
- der paraaortalen Lymphbahnen in lokal fortgeschrittenen Tumorstadien (T2b-3) [39]

Wegen konzeptioneller Schwächen bleibt der Wert einer pelvinen Bestrahlung des frühen Prostatakarzinoms unklar, obwohl die Studie keinen signifikanten Unterschied bei der lokalen Tumorkontrolle und beim Überleben im Vergleich zur alleinigen RT der Prostataloge findet [4].

Bei lokal fortgeschrittenen Tumorstadien und höherem Risiko eines Befalls pelviner Lymphknoten konnte ein Vorteil hinsichtlich des progressfreien Überlebens aufgezeigt werden, wenn zur Strahlentherapie der regionären Lymphknoten auch eine Hormontherapie erfolgte. Aufgrund kurzer Nachbeobachtungsdauer sind Aussagen zum Gesamtüberleben nicht sicher möglich [44], so dass wegen der mit der RT des Beckens verbundenen Toxizität die Indikation dafür noch zurückhaltend gestellt werden muss [36, 40, 59].

Bei histologisch nachgewiesenen oder klinisch eindeutigen Lymphknotenmetastasen kann durch Beckenbestrahlung eine Tumorkontrolle im Becken erreicht werden. Die gleichzeitige Verbesserung des tumorspezifischen Überlebens hängt auch von der Ausdehnung und dem Muster des Lymphknotenbefalls ab [26].

Diese Einteilung der Patienten in Risikogruppen spiegelt sich zum Teil auch in der vorliegenden Studie wieder. Dementsprechend hat - wie oben bereits aufgezeigt - Zentrum 3 mit dem größten Anteil nodal positiver Patienten auch den größten Anteil von Patienten mit Beckenbestrahlung. Somit wird hier den aktuellen Empfehlungen entsprochen. Insgesamt wurde eine Beckenbestrahlung jedoch relativ selten durchgeführt, gerade unter dem Hinblick, dass auch Patienten mit hohem Risiko eines nodalen Befalls aber noch ohne dessen Nachweis einen Nutzen aus einer Beckenbestrahlung ziehen können.

### 3.3.2 Hormontherapie

Der Einsatz eines (neo)adjuvanten Hormonentzugs steht in engem Zusammenhang mit den klinischen Eigenschaften des Patienten.

Eine Hormontherapie wurde insgesamt bei 70,5% der Patienten und damit recht häufig durchgeführt, dabei mit 90,6% am häufigsten in Zentrum 3, wo sich ja auch wie oben gezeigt die meisten nodal positiven Patienten und der höchste

Anteil der Patienten mit Beckenbestrahlung fanden. Zwischen den Zentren besteht ein signifikanter Unterschied bezüglich der Frequenz der Hormontherapie.

In frühen Tumorstadien scheint der Verzicht auf eine begleitende Hormontherapie grundsätzlich nicht von Nachteil zu sein, da die Ergebnisse bei alleiniger Strahlentherapie gut sind [12]. Eine sichere Studienlage existiert allerdings noch nicht, sodass aktuell noch keine klaren Empfehlungen gegeben werden können. In den USA hat sich zum Beispiel ein deutlicher Anstieg beim Einsatz des Hormonentzugs gezeigt. Dort konnten auch Patienten mit niedrigem Risiko und Patienten, bei denen eine Reduktion des Zielvolumens nötig war, von der Hormontherapie profitieren [63].

Generell gilt, dass bei Patienten mit hohem (ab T3 oder N+ oder Gleason  $\geq 7$ ) und mittlerem (T2b-3, Gleason 2-6) Risiko ein signifikant verbessertes krankheitsfreies Überleben durch einen (neo)adjuvanten Hormonentzug erreicht werden kann [37, 38].

Die Arbeitsgruppe um Bolla (2002) [10] konnte in einer randomisierten Studie bei Patienten mit mittlerem (T1-2 G3 Nx) und hohem Risiko (T3-4 Gx Nx) hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen signifikanten Benefit durch adjuvante Hormontherapie aufzeigen. Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug bei alleiniger Radiotherapie 62%, bei Radiotherapie und adjuvanter Hormontherapie 78%. Bei lokal fortgeschrittenen Stadien bietet die neoadjuvante Hormontherapie auch den Vorteil einer Größenreduktion des Zielvolumens und damit die Möglichkeit einer schonenderen, weil kleinräumigeren Radiatio bei gleichzeitiger Verbesserung des Überlebens [12, 44].

Für eine langfristige, über die Strahlenbehandlung hinaus (>3 Jahre) vorgenommene Hormontherapie ist eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle und des rezidivfreien Überlebens beschrieben worden [22, 27].

Der Einsatz der Hormontherapie im untersuchten Kollektiv reflektiert ebenfalls zumindest teilweise die Verteilung klinischer Risikofaktoren zwischen den Zentren, wobei eine Übertragbarkeit z. B. der Erkenntnisse aus der randomisierten EORTC-Studie von Bolla [10] dadurch limitiert wird, dass in

dieser weder prätherapeutische PSA-Werte noch Gleason-Scores berücksichtigt sind.

### 3.3.3 Gesamtdosis

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Zentren ergab sich in der applizierten Gesamtdosis. Sie variierte in den Zentren zwischen 66,7 und 71,0 Gy (MW). In nur zwei Zentren wurde im Mittel eine Dosis > 70 Gy appliziert.

Zahlreiche Arbeitsgruppen konnten in den letzten Jahren dokumentieren, dass eine Dosisieskalation auf >72Gy den Erfolg der Therapie statistisch signifikant verbessert. Es zeigte sich eine Überlegenheit höherer Strahlendosen vor allem bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (PSA >10 ng/ml bzw. Gleason >6 bzw. Stadium T3). Eine Übersicht gibt Tab. 16.

Die im Untersuchungszeitraum in der primären Strahlentherapie eingesetzten Gesamtdosen können heute also nicht mehr als Standard angesehen werden.

Die Methoden zur Dosisieskalation [51] bei gleichzeitig bestmöglicher Schonung des umliegenden Gewebes wurden bereits in 1.3.2 besprochen.

<b>Autoren</b>	<b>Tumorstadien</b>	<b>Ergebnisse</b>
Pollack (2002) [41]	T1-3 N0 M0 Randomisiert 70 vs. 78Gy	Rezidivfreies Überleben bei initialem PSA >10 ng/ml mit 78 Gy besser
Michalski (2002) [31]	T1-2, Gleason <7 PSA <= 10 ng/ml	Rezidivfreies Überleben mit Dosis >72 Gy signifikant besser
Kupelian (2001) [25]	T1-2, Gleason <7, PSA <= 10 ng/ml	Rezidivfreies Überleben mit Dosis >74 Gy signifikant besser
Pollack (2000) [42]	PSA > 10 ng/ml	Rezidivfreies Überleben mit Dosis >78 Gy signifikant besser
Bey (2000) [7]	T1b- 3 N0 M0	Ansprechen mit Dosis von 74- 80 Gy besser
Martinez (2001) [30]	T1- 2, Gleason >4, PSA <4 ng/ml oder T3	Mit sequenziellen CT- Untersuchungen in der Planung 5- 7,5% mehr Dosis als mit herkömmlicher Planung sicher applizierbar
Valicenti (2000) [50]	Gleason 8- 10	Rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben mit Dosis >66 Gy signifikant besser
Zelevsky (1998) [62]	PSA > 10 ng/ml oder T3 oder Gleason > 6	Rezidivfreies Überleben mit Dosis >= 75,6 Gy besser
Hanks (1997) [19]	PSA >= 10 ng/ml	Rezidivfreies Überleben mit Dosis > 76 Gy signifikant besser

*Tab. 16: Ergebnisse der klinischen Studien zur perkutanen dosisesskalierten Radiotherapie*

### 3.4 Patterns of Care im internationalen Vergleich

#### 3.4.1 USA

Eine Patterns-of-Care-Studie (PCS) zum Prostatakarzinom wurde in ähnlicher Weise 1999 in den USA durchgeführt [63]. Dort wurden 23203 Patienten aus 58 Einrichtungen in die Auswertung miteinbezogen.

In der folgenden Tabelle (Tab. 17) werden die Ausgangsfaktoren zwischen den Erhebungen aus Nordbayern und den USA verglichen. Bei unterschiedlich großem Patientenkollektiv ist der Mittelwert des Alters ähnlich.

	<b>Anzahl Patienten</b>	<b>Alter (MW) (Jahre)</b>
Nordbayern	148	66,3
USA	23203	70,8

*Tab. 17: Vergleich Patientencharakteristika PCS Nordbayern - USA*

In der PCS der USA befanden sich über 75% der Patienten im Stadium cT1 oder 2, während dies in Nordbayern nur bei knapp 60% der Patienten der Fall war und damit öfter klinisch ungünstige Eigenschaften vorlagen. (Tab. 18)

	<b>PCS Nordbayern (%)</b>	<b>PCS USA (%)</b>
Tx- T0	0	7,8
T1	32,9	43,9
T2	25,5	33,7
T3-T4	32,2	6,8
Keine Angabe	9,4	7,8

*Tab. 18: Vergleich cT- Stadien PCS Nordbayern- USA*

Wie in Tabelle 19 ersichtlich, weisen die Behandlungskonzepte der beiden Studien erhebliche Unterschiede auf.

	<b>Becken- bestrahlung (%)</b>	<b>Hormontherapie (%)</b>	<b>Gesamtdosis &gt; 72 Gy</b>	<b>Brachytherapie (%)</b>
Nordbayern	28,9	70,5	0	0
USA	23	51	45	36

*Tab. 19: Vergleich Behandlungskonzepte Studie Nordbayern - USA*

Während in den USA die Brachytherapie bereits in 36% der Fälle angewandt wurde [28], war diese Technik im Erfassungszeitraum der nordbayerischen Studie noch nicht üblich.

Daraus ergeben sich auch deutliche Unterschiede in der Gesamtdosis. So wurde bei 45% der amerikanischen Patienten eine Gesamtdosis von mindestens 72 Gy appliziert, in Nordbayern dagegen betrug der Mittelwert der Gesamtdosis aller Zentren nur 69,1 Gy, eine Dosis > 72 Gy wurde in keinem Zentrum verabreicht.

Die genaue Verteilung der Gesamtdosen in der Studie USA schlüsselt sich wie folgt auf (Tab. 20):

<b>Gesamtdosis (Gy)</b>	<b>&lt;68</b>	<b>&lt;72</b>	<b>72 bis &lt;76</b>	<b>76-80</b>
Anteil der Patienten (%)	16	39	32	13

*Tab. 20: Verteilung der Gesamtdosis patterns- of- care- Studie USA*

Es ist zu erkennen, dass Gesamtdosen von <68Gy nur bei 16% der Patienten appliziert wurden. In der nordbayerischen Studie dagegen betrug der Mittelwert der Gesamtdosis nur 69,1Gy.

Bei der Mitbestrahlung des Beckens zeigen sich keine deutlichen Unterschiede. Eine Beckenbestrahlung erhielten in beiden Studien 28,9 bzw. 23% der Patienten. In den USA war die Häufigkeit der Beckenmitbestrahlung im Verlauf der Neunziger Jahre rückläufig und vor allem bei Patienten mit hohem Risiko üblich.

Die Hormontherapie spielte mit 70,5% der Fälle in Nordbayern eine größere Rolle als in den USA.

Eine weitere Studie aus den USA beschäftigte sich mit der Entwicklung der Behandlungskonzepte von Prostatakarzinom- Patienten mit niedrigem Risiko in den Jahren 1989 bis 2001. Hier zeigte sich ein Anstieg der Brachytherapie, der Hormontherapie und der perkutanen Radiatio [13].

#### 3.4.2 Japan

Eine japanische Arbeitsgruppe verglich die nordamerikanische Erhebung aus dem Jahr 1999 mit der perkutanen Radiatio in Japan (1999- 2001) [33].

Es zeigte sich, dass die japanischen Patienten weiter fortgeschrittene Karzinome bezüglich Gleason- Score, T- Stadium und initialem PSA- Wert aufwiesen. In den Behandlungskonzepten wurden deutliche Unterschiede nachgewiesen.

Die Gesamtdosis der Radiatio war in den USA signifikant höher als in Japan. Der Trend geht in den USA immer mehr zu Gesamtdosen > 72Gy, während in Japan solche Dosen nur bei einem kleinen Anteil der Patienten appliziert wurde. Die Hormontherapie wurde häufiger in Japan als in den USA verabreicht. In Japan entwickelte sich der Trend der letzten Jahre Richtung Beibehaltung der Hormontherapie. Im Unterschied zu den USA wurde ein Hormonentzug in Japan am häufigsten bei Patienten mit niedrigem Risiko angewandt.

## 4 Schlussfolgerung

Die Patterns of Care Studie über die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms in Nordbayern im Zeitraum von 1998 bis 2000 ist gekennzeichnet durch eine relativ geringe Anzahl von Patienten mit jedoch häufig fortgeschrittenem Tumorstadium bei Primärdiagnose.

Bezüglich der Verteilung von Prognosefaktoren weisen die Kollektive der Zentren deutliche Unterschiede auf. Die strahlentherapeutischen Konzepte variierten vor allem in der Zielvolumendefinition, weniger in der applizierten Gesamtdosis. Die beim 5-Jahres-Gesamtüberleben und der biochemischen Kontrolle aufgetretenen signifikanten Unterschiede sind überwiegend durch Selektionseffekte erklärbar.

Insgesamt dokumentieren die Daten eine sehr heterogene Indikationsstellung zur Strahlentherapie, die durch verbesserte Interdisziplinarität und Anwendung gemeinsamer Leitlinien vereinheitlicht werden könnte.

Die im Untersuchungszeitraum in der primären Strahlentherapie eingesetzten Gesamtdosen sind im Vergleich mit der Situation in den USA im Jahr 1999 deutlich niedriger gewählt und können heute nicht mehr als Standard angesehen werden.

Es werden weitere Studien nötig sein, um die Auswirkungen einer Dosisescalation auf das Therapieergebnis zu analysieren.

## 5 Zusammenfassung

Die vorliegende retrospektive Auswertung umfasst 148 Patienten mit Prostatakarzinom, die in den Strahlentherapeutischen Abteilungen von vier fränkischen Kliniken im Zeitraum vom 01.01.1998 bis zum 31.12.2000 primär perkutan bestrahlt wurden. Ziel der Untersuchung war die Analyse der radioonkologischen Versorgungsstrukturen und der Therapieergebnisse für das Prostatakarzinom auf der Ebene eines regionalen Qualitätszirkels. Als Endpunkte wurden das Gesamtüberleben und die biochemische Kontrolle (ASTRO- Kriterien mit Rückdatierung) analysiert.

Das Alter der Patienten in den einzelnen Zentren unterschied sich nicht signifikant. Vor Bestrahlung lag bei 58,4% der Patienten ein T1- oder T2-Stadium vor. Die Unterschiede waren hier signifikant, wobei sich die meisten Patienten in Zentrum 2 (72,3%) im T1- oder T2- Stadium befanden. Auch beim Lymphknotenstatus waren die Unterschiede signifikant. So wurde eine N+-Situation am häufigsten in Zentrum 3 (34,4%) dokumentiert. Der Gleason-Score erwies sich ebenfalls als signifikant unterschiedlicher Faktor. Der größte Median (8) wurde in Zentrum 4 erfasst. Beim PSA-Wert lag der niedrigste Median des Ausgangswertes bei 8,4 ng/ml in Zentrum 1, der höchste mit 17,3 ng/ml in Zentrum 3. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

Die Bestrahlung erfolgte mit einer mittleren Gesamtdosis von 69,1 Gy. Diese war in Zentrum 1 mit 71,0 Gy signifikant am höchsten. Zum Einsatz kamen 2-, 3-, 4- und 5- Felder- Technik in 1- 4 Serien. Signifikante Unterschiede ergaben sich im Zielvolumen, wobei in Zentrum 3 am häufigsten (96,9%) der Lymphabfluss mitbestrahlt wurde. Eine Hormontherapie wurde ebenfalls signifikant am häufigsten in Zentrum 3 eingesetzt.

Die aktuarische biochemische Kontrolle nach 5 Jahren betrug 68,8% mit signifikanten Unterschieden zwischen den Zentren (53,1-81,3%). Das 5-Jahres-Gesamtüberleben betrug 72,2% (in den Zentren 59,7-87,8%).

Die Kollektive der Zentren weisen deutliche Unterschiede bezüglich der Verteilung von Prognosefaktoren auf. Damit ist zumindest teilweise die heterogene Indikationsstellung zur Strahlentherapie erklärt, die durch

verbesserte Interdisziplinarität und Erstellung und Anwendung gemeinsamer Leitlinien vereinheitlicht werden könnte. Die strahlentherapeutischen Konzepte variierten in der Zielvolumendefinition, weniger in der applizierten Gesamtdosis. Insgesamt können die eingesetzten Gesamtdosen heute nicht mehr als Standard gesehen werden. Der Nutzen einer Dosisescalation auf das Therapieergebnis ist durch Studien belegt, ihr Eingang in die Versorgungsstrukturen muss durch weitere Untersuchungen geprüft werden. Die beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben und der biochemischen Kontrolle sind überwiegend durch Selektionseffekte erklärbar.

## 6 Anhang

### 6.1 Erfassungsbogen

#### Primär bestrahlte Patienten

Name: \_\_\_\_\_

Geb.-Dat.: \_\_\_\_\_

Klinik: \_\_\_\_\_

Lfd. Nr.: \_\_\_\_\_

Prae-OP Stadium (cTNM): \_\_\_\_\_

Prae-Rad Hormon und Zeitraum: \_\_\_\_\_

#### DIAGNOSTIK

TRUS: Dat: \_\_\_\_\_ Volumen: \_\_\_\_\_ Organüberschreitung: \_\_\_\_\_

Stanze Dat.: \_\_\_\_\_ Gleason: + = Grading: \_\_\_\_\_

Skelettszinti: Dat. und Befund: \_\_\_\_\_

Diagnost. CT.Dat.: \_\_\_\_\_

Datum										
PSA										

## ALLGEMEINZUSTAND VOR BESTRAHLUNG

Karnofsky- Index:

<b>Datum</b>	
Harninkontinenz (Anzahl der Vorlagen)	
Dysurie/ Frequenz	
Rektale Blutung	
Stuhlinkontinenz	
Potenz	

BESTRAHLUNG:

Lagerung bei Bestrahlung:

Tage der Unterbrechung:

Hormontherapie während/ nach Bestrahlung:

### **1. Serie**

Beginn und Ende:

Planung: \_\_\_\_\_

konventionell

CT-Planung (nicht 3D)

3D- CT

PTV: \_\_\_\_\_

nur Prostata

Prostata + Samenblase

Prostata + pelvine LKs

Volumen (ml):

Bestrahlungstechnik: Feldlänge:

Einzeldosis:

Gesamtdosis:

## 2. Serie

Beginn und Ende:

Planung: \_\_\_\_\_

- konventionell
- CT-Planung (nicht 3D)
- 3D- CT

PTV: \_\_\_\_\_

- nur Prostata
- Prostata + Samenblase
- Prostata + pelvine LKs

Volumen (ml):

Bestrahlungstechnik: Feldlänge:

Einzeldosis:                  Gesamtdosis:

## 3. Serie

Beginn und Ende:

Planung: \_\_\_\_\_

- konventionell
- CT-Planung (nicht 3D)
- 3D- CT

PTV: \_\_\_\_\_

- nur Prostata
- Prostata + Samenblase
- Prostata + pelvine LKs

Volumen (ml):

Bestrahlungstechnik: Feldlänge:

Einzeldosis:                  Gesamtdosis:

## 4. Serie

Beginn und Ende:

Planung: \_\_\_\_\_

- konventionell

CT-Planung (nicht 3D)

3D- CT

PTV: \_\_\_\_\_

nur Prostata

Prostata + Samenblase

Prostata + pelvine LKs

Volumen (ml):

Bestrahlungstechnik: Feldlänge:

Einzeldosis:                      Gesamtdosis:

### AKUTE NEBENWIRKUNGEN

Follow- Up:

Datum			
Harninkontinenz (Anzahl der Vorlagen)			
Dysurie/ Frequenz			
Rektale Blutung			
Stuhlkontinenz			
Potenz			

PSA-Rezidiv:

Patient lebt am:

Todesdatum:

Lokalrezidiv (Histo):

Todesursache:

Fernmetastasen:

Nachsorgender Urologe:

## 6.2 Fragebogen an Urologen und nachbetreuende Ärzte

### Fragebogen zum Krankheitsverlauf des Patienten

Name und Vorname: \_\_\_\_\_

Geb.-Datum: \_\_\_\_\_

Strahlentherapie im Zeitraum: \_\_\_\_\_

Ggf. verstorben am: \_\_\_\_\_

Wenn ja, Todesursache tumorbedingt: ja  nein

Lokalrezidiv: ja  nein

Fernmetastasen: ja  nein

PSA-Werte nach Strahlentherapie:

Datum							
PSAWert							

Hormontherapie nach Strahlentherapie:

nein

Pat. ist orchiektomiert

GnRH-Analogen oder Antiandrogen

wenn ja, letzte Einnahme am: \_\_\_\_\_

Spätnebenwirkungen der Strahlentherapie:

Dysurie ja  nein

Harninkontinenz ja  nein

Rektale Blutung ja  nein

Impotenz ja  nein

## 7 Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Altersverteilung in den Zentren (Angaben in Jahren).....</i>	<i>13</i>
<i>Abb. 2: T1-2 Stadien in den einzelnen Zentren (Angaben in Prozent) .....</i>	<i>14</i>
<i>Abb. 3: Positiver Lymphknotenbefall (Angaben in Prozent) .....</i>	<i>15</i>
<i>Abb. 4: Median des Gleason-Scores.....</i>	<i>16</i>
<i>Abb. 5: PSA- Mediane vor Therapie (Angaben in ng/ml).....</i>	<i>17</i>
<i>Abb. 6: Mittelwerte der Gesamtdosis nach Zentren (Angaben in Gy).....</i>	<i>18</i>
<i>Abb. 7: Hauptserie mit Lymphabfluss (Angaben in Prozent).....</i>	<i>21</i>
<i>Abb. 8: (Neo) adjuvanter Hormonentzug (Angaben in %) .....</i>	<i>22</i>
<i>Abb. 9: Biochemische Kontrolle nach Zentren (Angaben in Prozent).....</i>	<i>24</i>
<i>Abb. 10: Gesamtüberleben nach Zentren (Angaben in Prozent).....</i>	<i>25</i>



## 9 Literaturverzeichnis

- 1 Adolfsson J, Steinbeck G, Hedlung PO:  
  
Deferred treatment of clinically localized low- grade prostate cancer: actual 10- year and projected follow- up of the Karolinska series. *Urology* 50 (1997): 722- 26.
- 2 AG Bevölkerungsbezogener Krebsregister:  
  
Krebs in Deutschland/ 4. Aufl. Saarbrücken; AG Bevölkerungsbezogener Krebsregister (2004)
- 3 Amling, CL, Leibovich BC, Lerner SE, Bergstrahl EJ, Blute ML, Myers RP, Zincke H:  
  
Primary surgical therapy for clinical stage T3 adenocarcinoma of the prostate. *Semin. Urol. Oncol.* 15 (1997): 215- 21.
- 4 Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al:  
  
Elective pelvic Irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate; Analysis of RTOG 77-06. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 15 (1988): 1307-16.
- 5 ASTRO, Consensus Statement:  
  
Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37 (1997):1035-41.
- 6 Bendl R, Höss A, Schlegel W:  
  
Virtual simulation in radiotherapy planning. *Computer Vision, Virtual Reality and Robotics in Medicine. First Inf. Conference Proceedings* (1995): 287- 92.
- 7 Bey P, Carrie C, Beckendorf V, et al:  
  
Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer - preliminary

- results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48 (2000): 513-517.
- 8 Blasko JC, Mate T, Sylvester JE, et al:  
Brachytherapy for Carcinoma of the Prostate: Techniques, Patient Selection, and Clinical Outcomes. *Sem. Radiat. Oncol.* 12 (2002): 81-94.
- 9 Böhmer D, Dinges S, Budach V: Radiotherapie des Prostatakarzinoms. *Onkologe* 6 (2000):130-36.
- 10 Bolla M, Collette L, Blank, L et al:  
Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 360 (2002): 103-106.
- 11 Candas B, Cusan L, et al:  
Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate* 45 (1) (2000): 19-35.
- 12 Chodak GW, Keane T, Klotz L:  
Hormone Therapy Study Group: Critical evaluation of hormonal therapy for carcinoma of the prostate. *Urology* 60 (2002): 201-8.
- 13 Cooperberg MR, Lübeck DP, Meng MV, et al:  
The changing face of Low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J. Clin. Oncol.* 22 (2004): 2141-9.
- 14 Deutsche Gesellschaft für Urologie: Leitlinienprojekt  
<http://www.s3-leitlinie-prostatakarzinom.de/phprojekt/pages/home.php>  
(08.10.2007)
- 15 Didinger B, Schulz- Ertner D, Wannemacher M, Debus J:  
Moderne Techniken in der Radiotherapie des Prostatakarzinoms. *Der*

- Radiologe 43 (2003): 448- 53.
- 16 Gleason DF:  
Histologic grading of prostate cancer: a perspective. Human Pathology 23 (1992): 273-79.
- 17 Guckenberger M, Pohl F, Baier K, et al:  
Influence of rectum delineation (rectal volume vs. rectal wall) on IMRT treatment planning of the prostate. Strahlenther. Onkol. 182 (2006): 721-6.
- 18 Guckenberger M, Pohl F, Baier K, Meyer J, Vordermark D, Flentje M:  
Adverse effect of a distended rectum in intensity- modulated radiotherapy (IMRT) treatment planning of prostate cancer. Radiotherapy Oncol. 79(1) (2006): 59- 64.
- 19 Hanks GE, Schultheiss TE, Hanlon AL, et al:  
Optimization of conformal radiation treatment of prostate cancer: report of a dose escalation study. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 37 (1997): 543-50.
- 20 Helpap B, Böcking A, Dhom G et al:  
Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressiongrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des Pathologisch Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“. Pathologe 6 (1985): 3-7
- 21 Herbert, Rübber (Hrsg.):  
Uroonkologie. 3., vollständig überarbeitete Auflage, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg u. a. (2001): 328- 40.
- 22 Horwitz EM, Winter K, Hanks GE, Lawton CA, Russell AH, Machtay M.:  
Subset analysis of RTOG 85–31 and 86–10 indicates an advantage for long-term vs. short- term adjuvant hormones for patients with locally advanced nonmetastatic prostate cancer treated with radiation therapy. Int. J. Radiat.

- Oncol. Biol. Phys. 49 (2001): 947–56.
- 23 Höss A, Debus J, Bendl R, Engenhardt- Cabillic R, Schlegel W:  
Computer procedures in 3D radiotherapy treatment planning. Radiologe 35 (1995): 583- 86.
- 24 Incrocci L, Slob AK, Levendag PC:  
Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 52 (2002): 681- 93.
- 25 Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, et al:  
Radiation dose response in patients with favourable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason < or = 6, and pretreatment prostate-specific antigen < or = 10). Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50 (2001): 621-25.
- 26 Lawton CA, Winter K, Byhardt RB, et al:  
Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 38 (1997): 931-39.
- 27 Lawton CA, Winter K, Murray K, Machtay M, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Pilepich MV:  
Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49 (2001): 937–46.
- 28 Lee WR, Moughan J, Owen JB, et al:  
The 1999 patterns of care study of radiotherapy in localized prostate carcinoma: a comprehensive survey of prostate brachytherapy in the United States. Cancer 98 (2003):1987-94.

- 29 Martinez AA, Gonzalez J, Stromberg J, et al:  
Conformal prostate brachytherapy: initial experience of a phase I/II dose-escalating trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33 (1995):1019-27.
- 30 Martinez AA, Yan D, Lockman D, et al:  
Improvement in dose escalation using the process of adaptive radiotherapy combined with three-dimensional conformal or intensity-modulated beams for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 50 (2001):1226-1234.
- 31 Michalski JM, Winter K, Purdy J, et al:  
Trade-off to low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on Radiation Therapy Oncology Group 9406. *Sem. Radiat. Oncol.* 12 (2002): 75- 80.
- 32 Murphy GP, Busch C, Abrahamsson PA, Epstein JI, McNeal JE, Miller GJ, et al:  
Histopathology of localized prostate cancer. Consensus Conference on Diagnosis and Prognostic Parameters in Localized Prostate Cancer. Stockholm, Sweden, May 12–13, 1993. *Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl.* 162 (1994): 7–42, 115–127.
- 33 Ogawa K, Nakamura K, Onishi H, et al:  
Japanese Patterns of Care Study Working Subgroup of Prostate Cancer. Radical external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer in Japan; differences in the patterns of care between Japan and the United States. *Anticancer Res.* 26 (2006): 575-80.
- 34 Onkologische Arbeitskreise Heidelberg/Mannheim:  
Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge, im Auftrag des Lenkungsausschusses des Tumorzentrums, 2. überarbeitete Auflage (1998)

- 35 Partin AW, Manegold LA, Lamm DM, et al:  
Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (partin tables) for the new millennium. *Urology* 58 (2001): 843- 48.
- 36 Perez CA, Michalski J, Brown KC et al:  
Non randomized evaluation of pelvic lymph node irradiation in localized carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 36 (1996): 573- 84.
- 37 Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, et al:  
Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavourable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy; report of Radiation Therapy Oncology Group protocol 85-31. *J. Clin. Oncol.* 15 (1997): 1013-21.
- 38 Pilepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, et al:  
Androgen deprivation with radiation therapy compared to radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 45 (1995): 616-23.
- 39 Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, et al:  
Extended field (periaortic) irradiation in carcinoma of the prostate – analysis of ROTG 75- 06. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12 (1986): 345- 51.
- 40 Ploysongsang SS, Aron BS, Shehata WM:  
Radiation therapy in prostate cancer: Whole pelvis with prostate boost or small field to prostate? *Urology* 40 (1992): 18-26.
- 41 Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al:  
Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 53 (2002): 1097- 1105.

- 42 Pollack A, Zagars OK, Smith LG, et al:  
Preliminary results of a randomized radiotherapy dose escalation study comparing 70 Gy to 78 Gy for prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000): 3904-3911.
- 43 Renshaw AA, Schultz D, Cote K, Loffredo M, Ziemba DE, D'Amico AV:  
Accurate Gleason grading of prostatic adenocarcinoma in prostate needle biopsies by general pathologists. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 127 (2003):1007–8.
- 44 Roach M 3rd, Lu DJ, Lawton C, et al:  
A phase III trial comparing whole- pelvis (WP) to prostate only (PO) radiotherapy and neoadjuvant total androgen suppression (TAS): preliminary analysis of RTOG 9413. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51 suppl. 1 (2001): 3.
- 45 Roach, M 3rd, Marquez C, et al:  
Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28 (1) (1994): 33-7.
- 46 Salomon L, Anastasiadis AG, Katz R, et al:  
Urinary Continence and Erectile Function: A Prospective Evaluation of Functional Results after Radical Laparoscopic Prostatectomy. *European Urology* 42 (2002): 338- 43.
- 47 Sanguineti G, Cavey ML, Endres EJ, et al:  
Does treatment to the pelvic nodes with IMRT increase late rectal toxicity over conformal prostate-only radiotherapy to 76 Gy? *Strahlenther. Onkol.* 182 (2006): 543.
- 48 The BS, Woo SY, Wei- Yuan M et al:  
Clinical experience with intensity- modulates radiation therapy (IMRT) for

prostate cancer with the use of rectal balloon for prostate immobilization. *Med. Dos.* 27 (2002): 105-13.

49 Thompson IM, Middleton M, Optenberg SC, et al:

Have a complication rates decreased after treatment for localized prostate cancer? *J. Urol.* 162 (1999): 107- 12.

50 Valicenti R, Lu J, Pilepich M, et al:

Survival advantage from higher- dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J. Clin. Oncol.* 18 (2000): 2740- 46.

51 Vordermark D, Flentje M.:

Planning target definition in dose-escalation studies. *Front. Radiat. Ther. Oncol.* 36 (2002): 16-24.

52 Vordermark D, Schwab M, Ness-Dourdoumas R, et al:

Association of anorectal dose-volume histograms and impaired fecal continence after 3D conformal radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Radiother. Oncol.* 69 (2003): 209-14.

53 Vordermark D, Wulf J, Markert K, et al:

3-D conformal treatment of prostate cancer to 74 Gy vs. high-dose-rate brachytherapy boost: a cross-sectional quality-of-life survey. *Acta Oncol.* 45 (2006): 708-16.

54 Wiegel T, Hinkelbein W:

Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom (T2b- T4N0) ohne lokalregionär fortgeschrittenes Prostatakarzinom (TxN+) mit Lymphknotenmetastasen.

*Strahlenther. Onkol.* 174 (1998): 231- 35.

- 55 Wirth MP, Hermann Th, Alken P, et al:  
Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen permanenten interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Strahlenther. Onkol. 178 (2002): 115- 19.
- 56 Wittekind C, Wagner G (Hrsg):  
UICC. TNM- Klassifikation maligner Tumoren, 5. Aufl. Berlin, Springer (1997)
- 57 Wittekind Ch, Meyer H-J, Bootz F (Hrsg):  
UICC. TNM Klassifikation maligner Tumoren, 6.Aufl., Springer, Berlin Heidelberg New York (2002)
- 58 Wulf J, Krämer K, van Aaken C, et al:  
Outcome of postoperative treatment for rectal cancer UICC stage II and III in day-to-day clinical practice. Strahlenther. Onkol. 180 (2004): 5-14.
- 59 Zagars GK, von Eschenbach AC, Johnson DE, et al:  
Stage C adenocarcinoma of the prostate: An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. Cancer 60 (1987): 1489- 99.
- 60 Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al:  
Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. Radiother. Oncol. 55 (2000): 241-9.
- 61 Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al:  
High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. J. Urol. 166 (2001): 876- 81.
- 62 Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al:  
Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the

outcome in prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41 (1998): 491-500.

63 Zelefsky MJ, Moughan J, Owen J, et al:

Changing trends in national practice for external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: 1999 patterns of care survey for prostate cancer. *Int. J Radiat. Oncol: Biol. Phys.* 59 (2004): 1053- 61.

64 Zimmermann F, Geinitz H, Molls M:

Strahlentherapie des Prostatkarzinoms. *Praxis* 90 (2001): 1632- 40.

65 Zimmermann F, Molls M.:

Prostata. In: Bamberg M, Molls M, Sack H (Hrsg.): *Radioonkologie 2 - Klinik*. W. Zuckschwerdt Verlag GmbH München, Wien, New York (2004): 692- 717.

66 Zimmermann FB, Feldmann HJ:

Radiogene Proktitis. *Strahlenther. Onkol.* 174 (suppl.3) (1998): 85- 9.

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. M. Flentje, dem Direktor der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, danke ich für die Ermöglichung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Herrn Prof. Dr. D. Vordermark danke ich für die engagierte Betreuung und für seine vielen wertvollen Anregungen zur Anfertigung der vorliegenden Dissertation.

Den Chefärzten der beteiligten Kliniken danke ich für die Bereitstellung der Patientenunterlagen und die Möglichkeit der Einsichtnahme.