

Aus der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie  
des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing  
Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
ehemaliger Chefarzt: Professor Dr. med. Ralf Rohloff

**ADJUVANTE STRAHLENTHERAPIE NACH RADIKALER  
RETROPUBISCHER PROSTATEKTOMIE UND  
STAGINGLYMPHADENEKTOMIE BEI LOKAL  
FORTGESCHRITTENEM  
PROSTATAKARZINOM**

**Eine retrospektive Studie  
1991-2001**

Dissertation  
Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Sima Yazdani

aus

Täbriz/Iran

Jahr

2010

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Herr Prof. Dr. med. Ralf Rohloff  
Mitberichtserstatter: Herr Prof. Dr. med. Claus Belka  
Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Herr Dr. med. Erhard Pittelkow  
Dekan: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR  
Tag der mündlichen Prüfung: 18.11.2010

## **Inhaltsübersicht**

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Therapieprotokoll</b>	<b>3</b>
2.1	Patientenrekrutierung	3
2.2	Bestrahlungstechnik	3
2.3	Patientengut und statistische Auswertung	8
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>10</b>
3.1	Nebenwirkungen	19
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>20</b>
4.1	Vergleich mit den Ergebnissen der UCLA Medical School	21
4.2	Retrospektive Studien zur adjuvanten Strahlentherapie (ART)	21
4.3	Ergebnisse nach Salvage-Strahlentherapie (SRT)	23
4.4	Randomisierte Studien zur adjuvanten Strahlentherapie nach RRP	26
4.5	Langzeitergebnisse	29
4.6	Dosis und Nebenwirkungen	30
4.7	Schlussfolgerungen	31
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>36</b>

Danksagung

## Abkürzungen:

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ARO	Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie
ART	Adjuvante Radiotherapie
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
bNED	biochemische Rezidivfreiheit
bR	biochemisches Rezidiv
CT	Computertomographie
DEGRO	Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie
ECE	Extracapsular Extension
EORTC	European Organisation of Research and treatment of Cancer
FM	Fernmetastase
GS	Gleason score
LR	Lokalrezidiv
PC	Prostata carcinoma
PM+	positiv margin:R1
PSA	Prostata spezifisches Antigen
R0	im Gesunden entfernt
R1	nicht im Gesunden entfernt
RRP	radikale retropubische Prostatavesikulektomie
SRT	Salvage Radiotherapie
SVI:	Seminal vesical involvement
SWOG	Southwest Oncology Group
TNM	T für Tumorgröße, N für Lymphknoten, M für Metastasen
UCLA	University of California Los Angeles
UICC	Union International Contre Cancer
ÜR	Überlebensrate

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Isodosenplan für die isozentrische Vierfelderboxtechnik
- Abbildung 2a: Ventrale Lokalisationsaufnahme
- Abbildung 2b: Links laterale Lokalisationsaufnahme
- Abbildung 3a: Links laterale Feldkontrollaufnahme zur Isozenterkontrolle
- Abbildung 3b: Ventrale Feldkontrollaufnahme zur Isozenterkontrolle
- Abbildung 4: Überlebenswahrscheinlichkeit ÜR im Gesamtkrankengut
- Abbildung 5: Biochemische Rezidivfreiheit im Gesamtkrankengut
- Abbildung 6: Biochemische Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad (Grading)
- Abbildung 7: Biochemische Rezidivfreiheit nach dem pT-Stadium
- Abbildung 8: Biochemische Rezidivfreiheit nach dem pT-Stadium bei R1-Resektion
- Abbildung 9: Biochemische Rezidivfreiheit und Resektionsgrad
- Abbildung 10: Biochemische Rezidivfreiheit bei pT3/4 und Vergleich von R0- und R1- Resektion
- Abbildung 11: Biochemische Rezidivfreiheit mit und ohne Samenblasenbefall
- Abbildung 12: Biochemische Rezidivfreiheit mit und ohne Samenblasenbefall in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad (Grading)

## **Tabellenverzeichnis**

- Tabelle 1. Grading und pT-Stadium mit Resektionsstatus der Patienten ( n = 157 )
- Tabelle 2. Übersicht über die klinischen und biochemischen Ergebnisse im Gesamtkrankengut.
- Tabelle 3. Ergebnisse (5-J-bNED) ausgewählter ART-Serien nach radikaler Prostatektomie aus der Literatur
- Tabelle 4. Ergebnisse retrospektiver Studien nach Salvage-Strahlentherapie.
- Tabelle 5. Übersicht über die Ergebnisse von drei randomisierten Studien zur adjuvanten RT nach RRP
- Tabelle 6. Langzeitergebnisse nach 10 Jahren in retrospektiven und randomisierten Studien zur adjuvanten RT.

Adjuvante Strahlentherapie nach radikaler retropubischer Prostatektomie und Staginglymphadenektomie bei lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom.  
Eine retrospektive Studie 1991-2001.

## 1. Einleitung und Problemstellung

Das Prostatakarzinom ist mit ca. 33 500 Neuerkrankungen im Jahr in der Bundesrepublik die häufigste Tumorerkrankung des Mannes. Im klinisch noch auf das Organ beschränktem Tumorstadium T1-2 N0 M0 bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und einer Lebenserwartung von  $\geq 10$  Jahren steht mit der radikalen retropubischen Prostatovesikulektomie (RRP) WALSH 1994 (61) in Verbindung mit einer Staginglymphadenektomie ein Therapieverfahren mit hoher kurativer Erfolgsrate zur Verfügung.

Trotz der Fortschritte in der präoperativen Diagnostik des Prostatakarzinoms zeigen die pathologisch-anatomischen Befunde nach radikaler Prostatektomie allerdings, dass nach Ausschluss der Patienten mit Lymphknotenbefall bei bis zu 40 % der Patienten mit pN0 ein klinisches Understaging erfolgte und statt eines organbegrenzten Tumors bereits ein Stadium pT3/pT4 mit Kapselüberschreitung (Stadium C mit "extracapsular extension : ECE ") vorliegt, teilweise mit Befall der Samenblasen ("seminal vesical involvment:SVI"). Ausserdem findet sich bei sorgfältiger Aufarbeitung des OP-Präparates mit einer Häufigkeit bis zu 40 % ein positiver Resektionsrand (R1-Resektion ; "positive margin(s): PM+") Zincke 1994 (67); Bott 2005 (4); Gerber 1996 (18); Epstein 1996 (14); Ward 2004 (63) ; Cheng 1999 (7); Kupelian 1997 (28). Als Beispiel seien die Zahlen von Ward et al. 2004 (63), bei n = 7286 Patienten (Sammelstudie: etwa zur Hälfte nervenschonende Operation mit 21 verschiedenen Operateuren) angeführt mit ECE bei 31 % und PM+ bei 38 % .

Bei diesen Patienten im Stadium pT3/4 (C), besonders beim Vorliegen einer R1-Resektion (PM+), eines Samenblasenbefalls und bei undifferenzierten Tumoren G3 (" Gleason score": GS 7 -10) treten im Verlauf postoperativ häufig Lokalrezidive im kleinen Becken auf.

Seit die PSA-Bestimmung (Oesterling et al. 1988 (37)) ab 1987-89 in die Nachsorge nach radikaler Prostatektomie eingeführt wurde, steht ein besonders sensitiver Frühindikator zur Feststellung einer Tumorprogression zur Verfügung.

Bei kompletter Entfernung des Prostatkarzinoms oder geringen mikroskopischen Tumorresten muss der PSA-Wert unter die Nachweisbarkeitsgrenze abfallen (PSA-Wert  $< 0.05-0.2$  ng/ml je nach der Bestimmungsmethode). Steigt der PSA-Wert wieder an, muss von einer Tumorprogression ausgegangen werden, auch wenn diese klinisch

noch nicht nachgewiesen werden kann.

Es liegt dann ein "biochemisches Rezidiv" bR vor, das dem klinischen Rezidiv (Lokalrezidiv und /oder Fernmetastasen) um Jahre vorausgehen

kann. Ob es sich um ein Lokalrezidiv und/oder eine latente Fernmetastasierung handelt, kann in der Regel nicht eindeutig bzw. nur aus dem weiteren Verlauf entschieden werden.

Unter der Hypothese, dass bei einem Teil der Patienten zuerst Lokalrezidive auftreten und zum Ausgangspunkt einer späteren Fernmetastasierung werden können, bietet sich angesichts der hohen Lokalrezidivrate bei den Patienten im Stadium pT3/4 (ECE, besonders bei PM+) eine postoperative Strahlentherapie als Zusatzmaßnahme an.

Dabei sind zwei Strategien möglich:

a) Engmaschige Überwachung der Patienten mit PSA-Kontrollen und Bestrahlung erst beim biochemischen Rezidiv oder beim klinisch manifesten Rezidiv.

Dann handelt es sich um eine Salvage-Strahlentherapie (SRT). Eine solche liegt auch vor, wenn der PSA-Wert postoperativ nicht unter die Nachweisbarkeitsgrenze abfällt (PSA-Persistenz). Der Wert dieser Strategie wird von ihren Erfolgsaussichten bestimmt.

b) Adjuvante Bestrahlung postoperativ (ART) bei Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko aber nicht mehr nachweisbarem PSA-Wert. Der Nachteil besteht in der überflüssigen Bestrahlung eines Teils der Patienten, so dass eventuelle Nebenwirkungen besonders kritisch beachtet werden müssen.

Die Abteilung für Strahlentherapie im KHS München-Schwabing hat auf Initiative der Urologischen Klinik im KHS München-Bogenhausen (CA Prof. A. Schilling) schon im Jahre 1991 ein Behandlungsprotokoll zur adjuvanten Strahlentherapie bei Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko nach radikaler Prostatektomie ausgearbeitet.

Dieses Protokoll wurde weitgehend von der Arbeitsgruppe von Petrovic, Skinner et al. 1991 (44) von der University of South California Medical School Los Angeles (UCLA) übernommen, die bereits seit 1976 die ART systematisch anwendet.

1991 erschien der erste Bericht dieser Gruppe über Ergebnisse bei 50 Patienten im Stadium C N0 (Petrovic et al. 1991 (44)) mit nur 2 klinischen Lokalrezidiven bei einer mittleren Beobachtungsdauer von 5.5 Jahren (PSA-Kontrollen standen erst seit 1987 zur Verfügung).

Das Behandlungsprotokoll verzichtet auf eine Ganzbeckenbestrahlung und beschränkt sich auf die Bestrahlung der Prostataloge. Es zeichnet sich insbesondere durch die niedrige Gesamtdosis von 45 - 54 Gy aus (im Mittel 48 Gy). Nach dem Grundsatz "nihil nocere" ist damit das Risiko von Spätfolgen der Strahlentherapie noch gering, wobei aber die Dosis bei Beschränkung auf Patienten ohne PSA-Persistenz bei nur mikroskopischen Tumorresten als ausreichend erscheint.

Wir haben bereits 1999 auf dem DEGRO-Kongress über erste Ergebnisse bei 109 Patienten berichtet (Pittelkow et al. 2001 (46)), die nach dem leicht modifizierten Therapieprotokoll der UCLA Medical School behandelt worden waren. Die hier vorgelegte Arbeit ist eine weiterführende retrospektive Studie über die Ergebnisse bei einem grösseren Patientenkollektiv mit längerer Nachbeobachtungsdauer.

## **2. Therapieprotokoll**

### **2.1 Patientenrekrutierung**

Die Patienten wurden fast alle von der Urologischen Abteilung im KHS München-Bogenhausen (CA Prof. A. Schilling) zugewiesen. Eine adjuvante Strahlentherapie (ART) war bei Patienten mit Prostatakarzinom ohne Fernmetastasen nach radikaler retropubischer Prostatektomie (häufig in nervenschonender Technik) und durch Staginglymphadenektomie ausgeschlossenen Lymphknotenbefall (pN0) vorgesehen, die ein Stadium pT2 R1 ("positive margin PM+" meist im Apexbereich) oder ein Stadium pT3/pT4 ("extracapsular Extension ECE") oft kombiniert mit R1-Resektion (PM+) und/oder Samenblasenbefall aufwiesen.

Eine weitere Voraussetzung war, dass der PSA-Wert vor Bestrahlungsbeginn unter der Nachweisbarkeitsgrenze von  $\leq 0.1$  ng/ml abgefallen sein musste. Sonst wurde von einer PSA-Persistenz ausgegangen, und diese Patienten wurden in die Gruppe mit Salvage-Strahlentherapie eingeordnet.

Die Strahlentherapie wurde erst 2 - 3 Monate nach der Operation begonnen, wenn in der Regel die Kontinenzprobleme schon so weitgehend behoben waren, dass die Patienten mit gefüllter Blase in Rückenlage behandelt werden konnten, eine Voraussetzung für die Schonung von Teilen der Blasenwand.

Bei Patienten mit R1-Resektion wurde bis zum Ende der Strahlentherapie häufig eine temporäre Hormonbehandlung durchgeführt.

### **2.2 Bestrahlungstechnik**

Der Grossteil der Bestrahlungen wurde seit 1994 mit einem Linac SL 20 mit Multileafkollimator (MLC) und Portal Imaging System in einer isozentrischen Vierfelderboxtechnik mit 18 MeV Photonen durchgeführt.

(Von 1991 bis 1993 wurden die ersten Patienten noch in einer Dreifeldertechnik mit einem 42 MeV - Betatron und einige wenige Patienten in einer Umbauphase auch mit einer Co-60-Gammabestrahlungsanlage (Quelle-Isocenter-Abstand 80 cm) behandelt.

Die Bestrahlungsbehandlung erfolgte in Rückenlage bei möglichst gefüllter Harnblase.

Jede Behandlung wurde mit Hilfe eines Planungs-CT individuell geplant. Das Planungszielvolumen (PZV) war die Prostataloge. Die

Feldgrößen betragen in der Regel ap-pa 9 x 12 cm und lateral 9 x 9 cm. Die Lokalisation der Felder erfolgte mit Kontrastmittel im Rektum bei voller Blase. Mit Bleiabdeckungen wurde versucht, die Rektumhinterwand und den Analkanal sowie cranioventrale Abschnitte der Blasenwand zu schonen, wobei der MLC die Konformierung der Felder sehr erleichtert.

Bei einer Fraktionierung von 5 x 2 Gy pro Woche betrug die Gesamtdosis 50 Gy bei Patienten mit R0-Resektion und 54 Gy bei R1-Resektion. Die Dosis wurde im Isocenter mit 100 % berechnet, wobei D(max) in der Regel 103 % betrug und die 95 % - Isodose das PZV einschloss. Das Isocenter wurde wöchentlich mit Lokalisationsaufnahmen oder dem Portal Imaging System kontrolliert.

Die Abbildungen 1, 2a,b und 3a,b zeigen einen Isodosenplan, Lokalisationsaufnahmen und Feldkontrollaufnahmen.

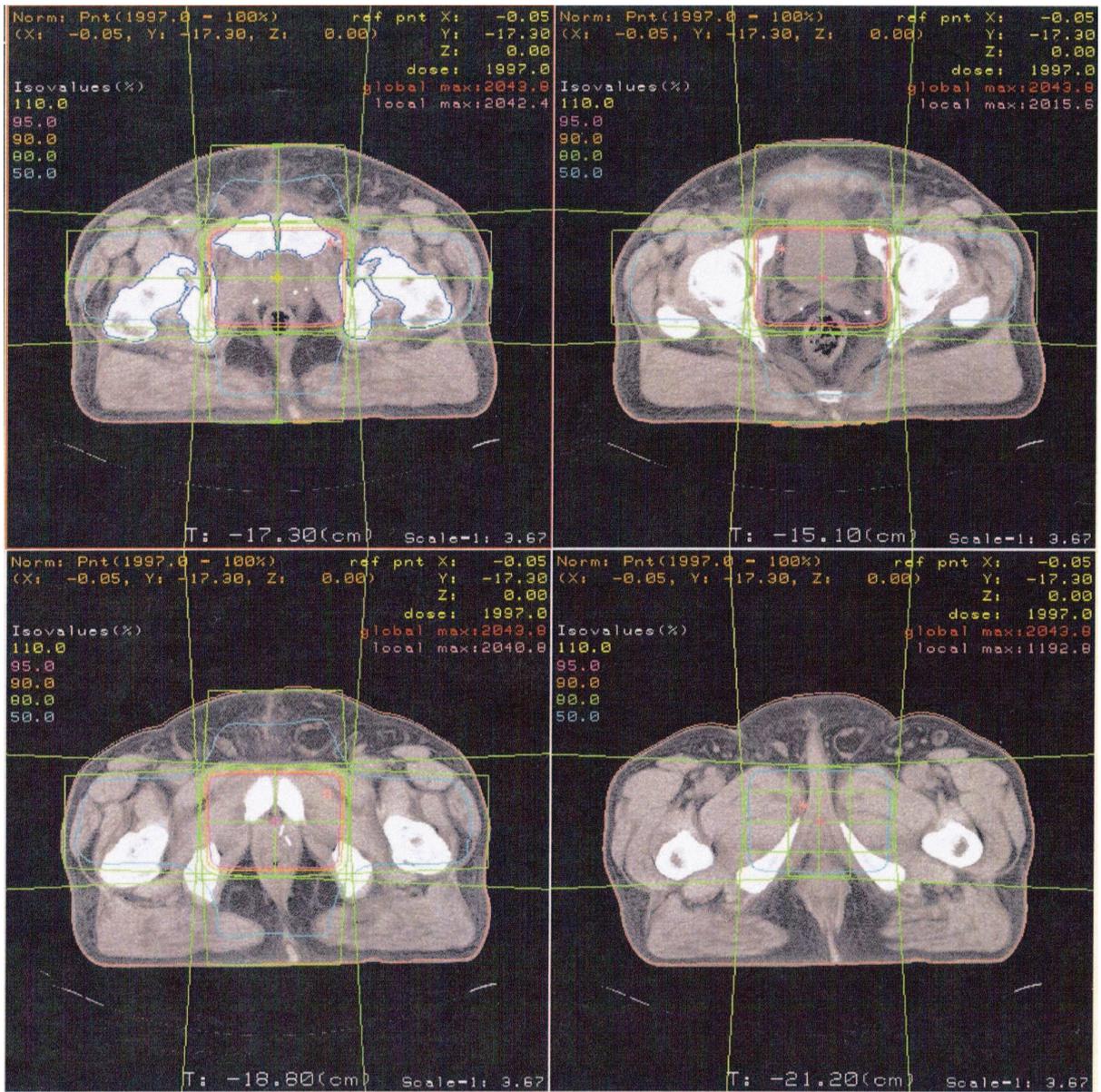


Abbildung 1: Isodosenplan für die isozentrische Vierfelderboxtechnik

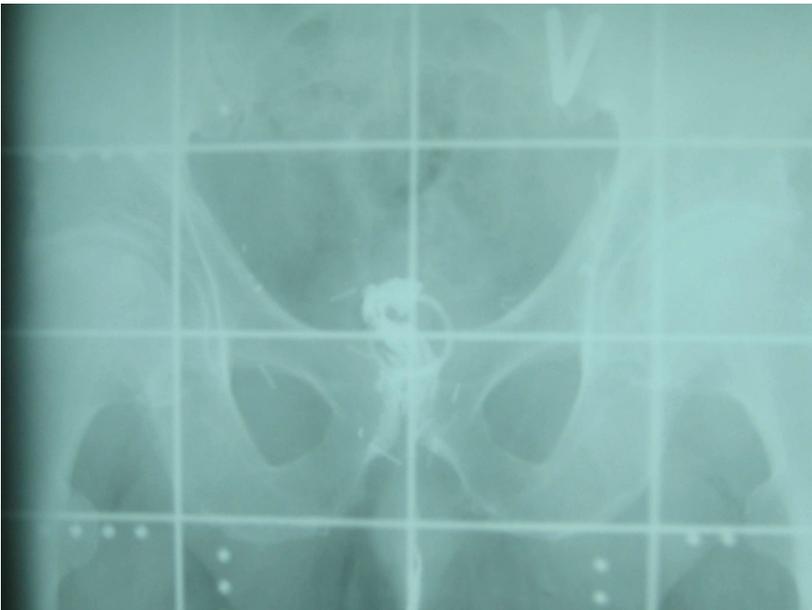


Abbildung 2a: Lokalisationsaufnahme (ventrales Aufnahme)

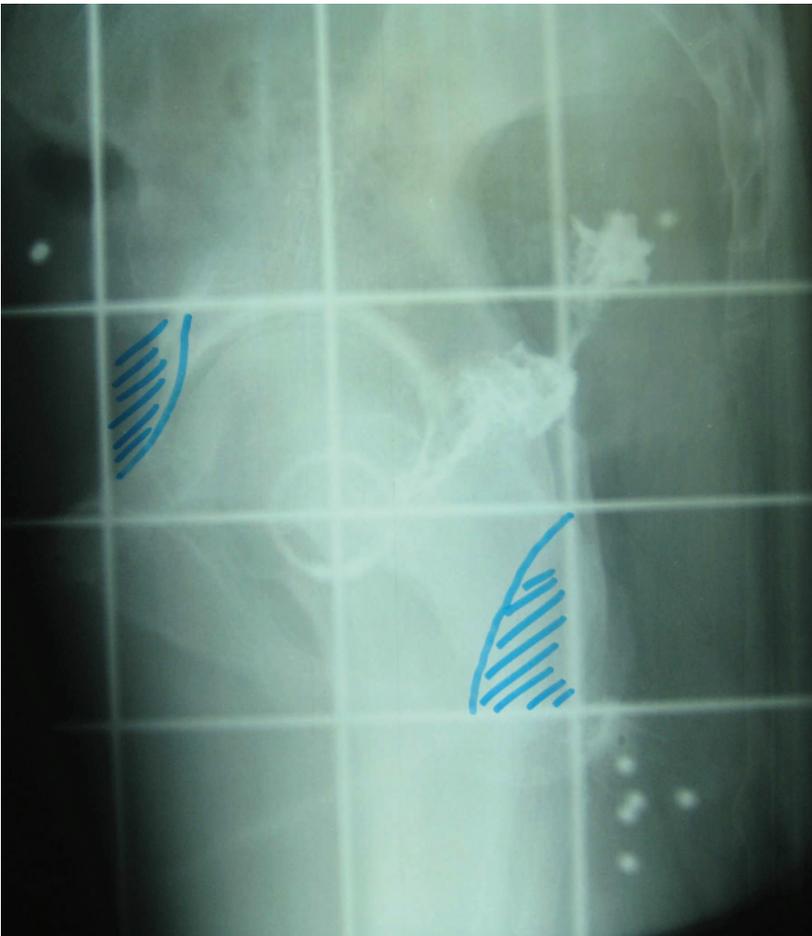


Abbildung 2b: Lokalisationsaufnahme (links laterales Aufnahme)

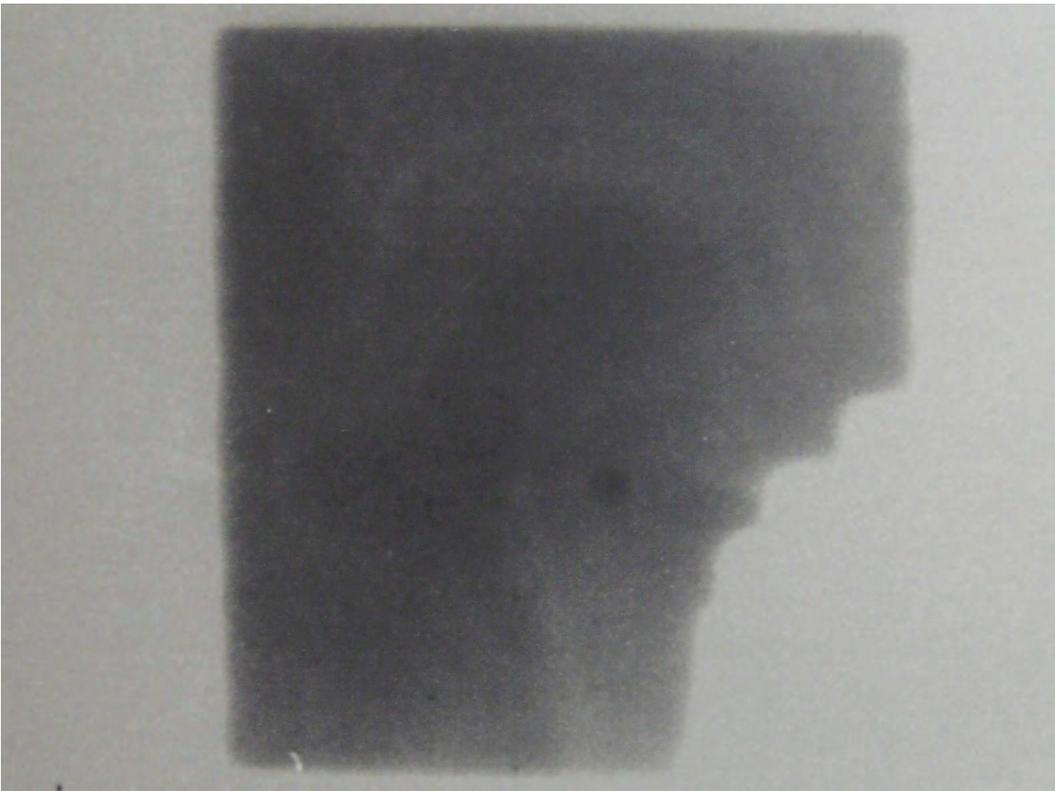


Abbildung 3a: Feldkontrollaufnahme ( links laterales Aufnahme)

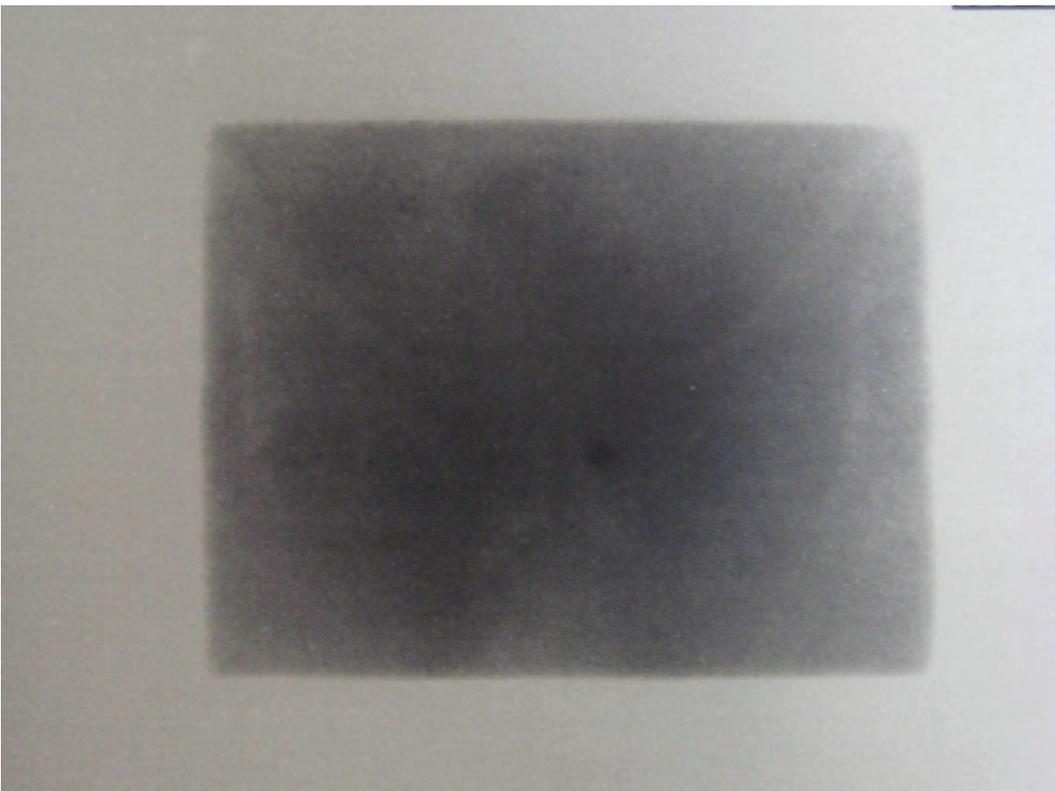


Abbildung 3b: Feldkontrollaufnahme (ventrales Aufnahme)

### 2.3 Patientengut und statistische Auswertung

Vom 1.1.1991 bis 31.12.2001 wurden 165 Patienten in der Abteilung für Strahlentherapie des KHS München-Schwabing mit einer adjuvanten postoperativen Bestrahlung nach radikaler Prostatatektomie nach dem oben dargestellten Protokoll behandelt. Davon konnten n = 157 Patienten in die Auswertung einbezogen werden. Der Altersmittelwert lag bei 64 Jahren, median bei 63 Jahren.

Die präoperativen Befunde sowie die OP-Berichte und histologischen Befunde lagen zum Zeitpunkt der Bestrahlung vollständig vor.

In Tabelle 1. sind die pathohistologischen Befunde zusammengestellt.

Fallzahl		Fallzahl		
(G1) G2			R1 (PM+)	R0
101	pT2	30	30	0
G3				
56	pT3a	77		
	pT3b (SVI)	30		
			76	51
	pT4	20		

Tabelle 1. Grading und pT-Stadium mit Resektionsstatus der Patienten ( n = 157 )

Der Differenzierungsgrad wurde in 3 Stufen angegeben.

(Der "Gleason Score" GS (Gleason 1974 (21)) wurde regelmässig erst seit 2000 mit angegeben und findet daher noch keine Berücksichtigung). 56/157 Fälle wurden als undifferenziert G3 eingestuft.

Alle 30 pT2-Fälle wiesen positive Resektionsränder auf; bei den 127 pT3/pT4-Fällen waren 76 R1 reseziert und 30 hatten einen Samenblasenbefall.

Bei n = 157 Patienten konnte der Verlauf retrospektiv ermittelt werden. Die Datenerhebung wurde im Dezember 2004 abgeschlossen.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit liegt bei 58 Monaten (2 bis 120 Monate). Die Nachsorge der Patienten lag in den Händen der Urologischen Abteilung im KMB sowie bei niedergelassenen Urologen und Hausärzten. Von diesen und vom Tumorzentrum München, teilweise aber auch von den Patienten selbst und Familienangehörigen wurden

Informationen über den weiteren Verlauf der Erkrankung eingeholt. Ziel der retrospektiven Analyse war die Erfassung der Todesfälle zur Feststellung der Überlebenszeit, der Todesursachen und des zeitlichen Auftretens klinischer Rezidive (Lokalrezidive und Fernmetastasen) sowie Aussagen über das subjektive Befinden im Hinblick auf Nebenwirkungen der Therapie.

Ein wesentlicher Bestandteil der Nachsorge war die Kontrolle des PSA-Wertes, der zum Zeitpunkt der Strahlentherapie unter der Nachweisbarkeitsgrenze von 0,1 ng/ml liegen musste. Steigt der PSA-Wert an, ist das ein Hinweis auf eine Tumorprogression oft schon Jahre vor dem Nachweis eines klinischen Rezidivs. Das Auftreten eines PSA-Wertes  $\geq 0,1$  ng/ml bei zwei konsekutiven Kontrollen wurde als "biochemisches Rezidiv" bR betrachtet und die Zeit vom Ende der Strahlentherapie bis zur ersten PSA-Erhöhung als Zeit der biochemischen Rezidivfreiheit (bNED) gewertet.

Nach der Methode von Kaplan-Meier 1958 (26) wurden einerseits die Überlebensraten ÜR (Ereignis: Tod; "crude survival") und andererseits die Wahrscheinlichkeit der "biochemischen Rezidivfreiheit" bNED (Ereignis: biochemisches Rezidiv; Zensurierung bei Tod ohne Rezidiv) im Gesamtkollektiv und in Teilgruppen ermittelt. Unterschiede zwischen den Wahrscheinlichkeitskurven wurden mit dem Cox-Regression-Test 1996 (33) auf Signifikanz überprüft. Eine Multivarianzanalyse wurde nicht vorgenommen.

### 3. Ergebnisse

N=157	Verstorben	lebend	Gesamt
Biochemisches Rezidiv	5	41	46
Kein biochemisches Rezidiv	12	99	111
Gesamt	17	140	157

Biochemisches Rezidiv ohne FM/LR	Fernmetastasen (FM)	Fernmetastasen +Lokalrezidiv	Gesamt
41	5	1	46

Tabelle 2. Übersicht über die klinischen und biochemischen Ergebnisse im Gesamtkrankengut.

In der Tabelle sind die klinischen und biochemischen Verläufe im Gesamtkrankengut zusammengestellt.

Von den 157 Patienten sind bisher 17 Patienten verstorben. Nur 5 davon hatten ein biochemisches Rezidiv und sind an der Progression des PC verstorben. Bei 12 Patienten war der Tod nicht durch das PC bedingt.

Insgesamt 46 Patienten (29 %) entwickelten ein biochemisches Rezidiv (PSA-Wert > 0.1 ng/ml) und 111 Patienten (70.7 %) blieben bisher biochemisch rezidivfrei (bNED).

Klinisch entwickelten sich bei lediglich 5 Patienten Fernmetastasen (FM) und nur bei einem Patienten ein Lokalrezidiv (LR) in Kombination mit Fernmetastasen.

Die weitere Analyse der Ergebnisse erfolgt an Hand der Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben ÜR (Ereignis: Tod), besonders aber an Hand der Kurven für die biochemische Rezidivfreiheit bNED (Ereignis: biochemisches Rezidiv/Zensur: Tod ohne Rezidiv).

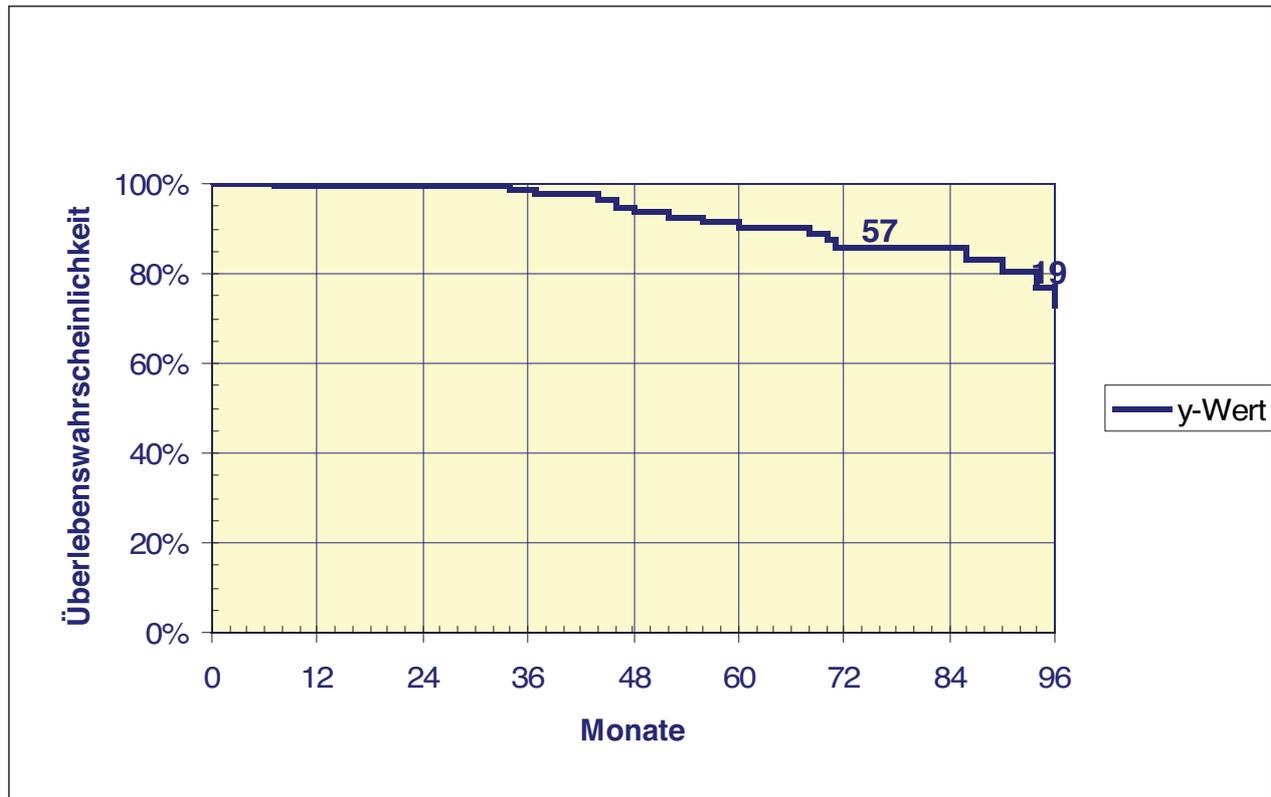


Abbildung 4. Überlebenswahrscheinlichkeit ÜR im Gesamtkrankengut  
( n = 157 ; number at risk über der Kurve)

Die Abbildung 4 zeigt die Überlebenswahrscheinlichkeit im Gesamtkrankengut der 157 Patienten bis zu 8 Jahre nach Therapie. Sie liegt bei 92 % nach 5 Jahren und 75 % nach 8 Jahren.

Nach den Sterbetafeln liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit der männlichen Bevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland im Alter von 65 Jahren bei 87 % nach 5 Jahren und bei 71 % nach 10 Jahren. Beim Vergleich kann die Aussage getroffen werden:  
Nach radikaler Prostatektomie und adjuvanter Strahlentherapie ist die Lebenserwartung in unserem Kollektiv bis zu einem Zeitraum von 8 Jahren nach Therapie nicht vermindert. Da ein biochemisches Rezidiv Vorläufer von Fernmetastasen und/oder einem Lokalrezidiv und dem Tod durch Tumorprogression sein kann, ist die Analyse der biochemischen Rezidivfreiheit bNED von grösserer Aussagekraft als die Erfassung der rohen Überlebensraten. Dabei ist bei dem hohen Alter des Patientenkollektivs eine Zensierung bei Tod ohne biochemisches Rezidiv aus anderer Ursache zweckmäßig und berechtigt.

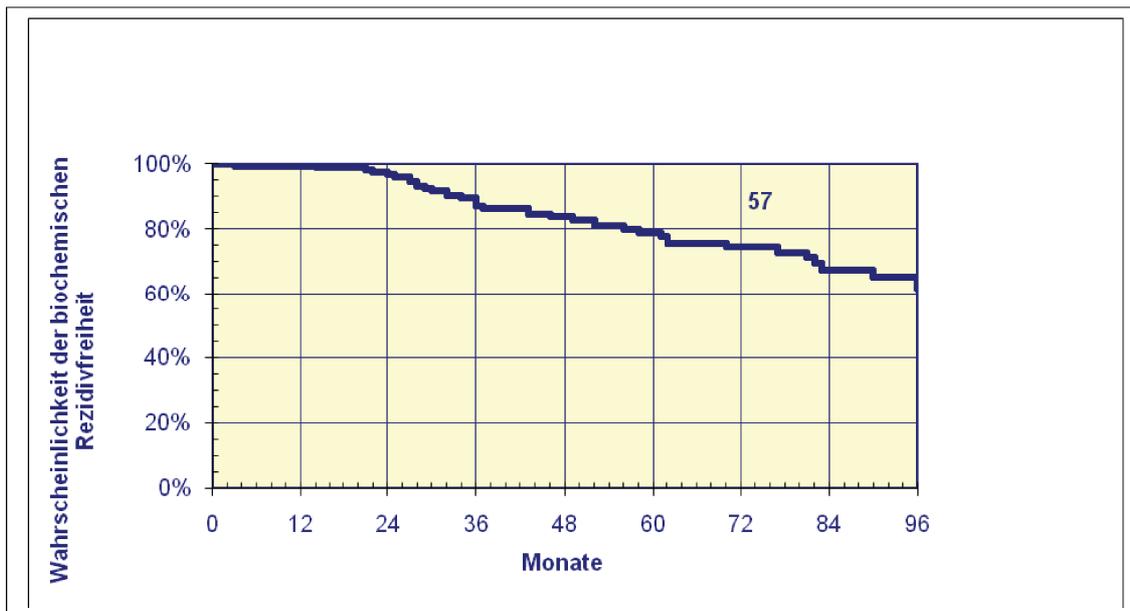


Abbildung 5. Biochemische Rezidivfreiheit im Gesamtkrankengut  
( n = 157; number at risk über der Kurve)

Die Abbildung 5 zeigt die biochemische Rezidivfreiheit bNED bis zu 8 Jahre nach der Therapie.  
Sie liegt bei 80 % nach 5 und bei 74 % nach 6 Jahren.

Bei der Analyse von Prognosefaktoren (Grading/ pT- Stadium/ Resektionsgrad/Samenblasenbefall/initialer PSA-Wert) sind die rohen Überlebensraten wegen der geringen Zahl von tumorbedingten Todesfällen ohne Aussagekraft.

Nur bei einem Vergleich der biochemischen Rezidivfreiheit bNED in Teilgruppen sind Unterschiede zu erwarten, wobei die oft geringen Fallzahlen die Signifikanz der Aussagen beeinträchtigen. Ein wichtiger Prognosefaktor ist der pathohistologische Differenzierungsgrad. Bis zum Jahr 2000 enthielten die pathohistologischen Befunde noch keine regelmäßigen Angaben nach dem " Gleason score ", so dass wir uns auf eine Unterteilung in (G1)G2- und G3-Tumore beschränken müssen (G3 ist wohl als äquivalent zu Gleason score  $\geq 7$  anzusehen).

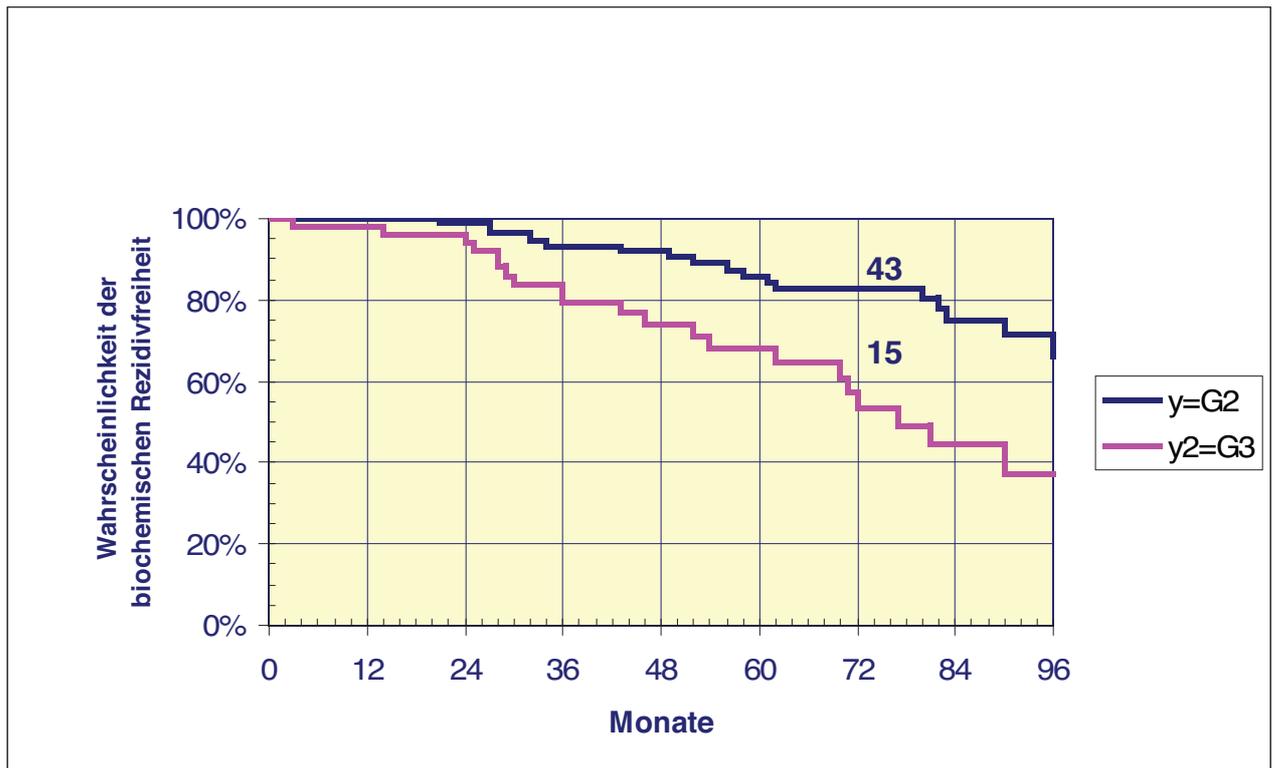


Abbildung 6. Biochemische Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad (Grading) (Number at risk über den Kurven)

Die Abbildung 6 zeigt die biochemische Rezidivfreiheit bei Unterteilung nach dem pathohistologischen Differenzierungsgrad in (G1)G2 und G3-Tumore.

G3-Tumore haben eine höhere biochemische Rezidivrate.

Nach 6 Jahren liegt die biochemische Rezidivfreiheit für die 101 (G1)G2-Fälle bei 83 % gegenüber 57 % bei den G3-Fällen.

Nach dem Cox – Regression-Test ist der Unterschied mit einem p-Wert von 0,0004 signifikant.

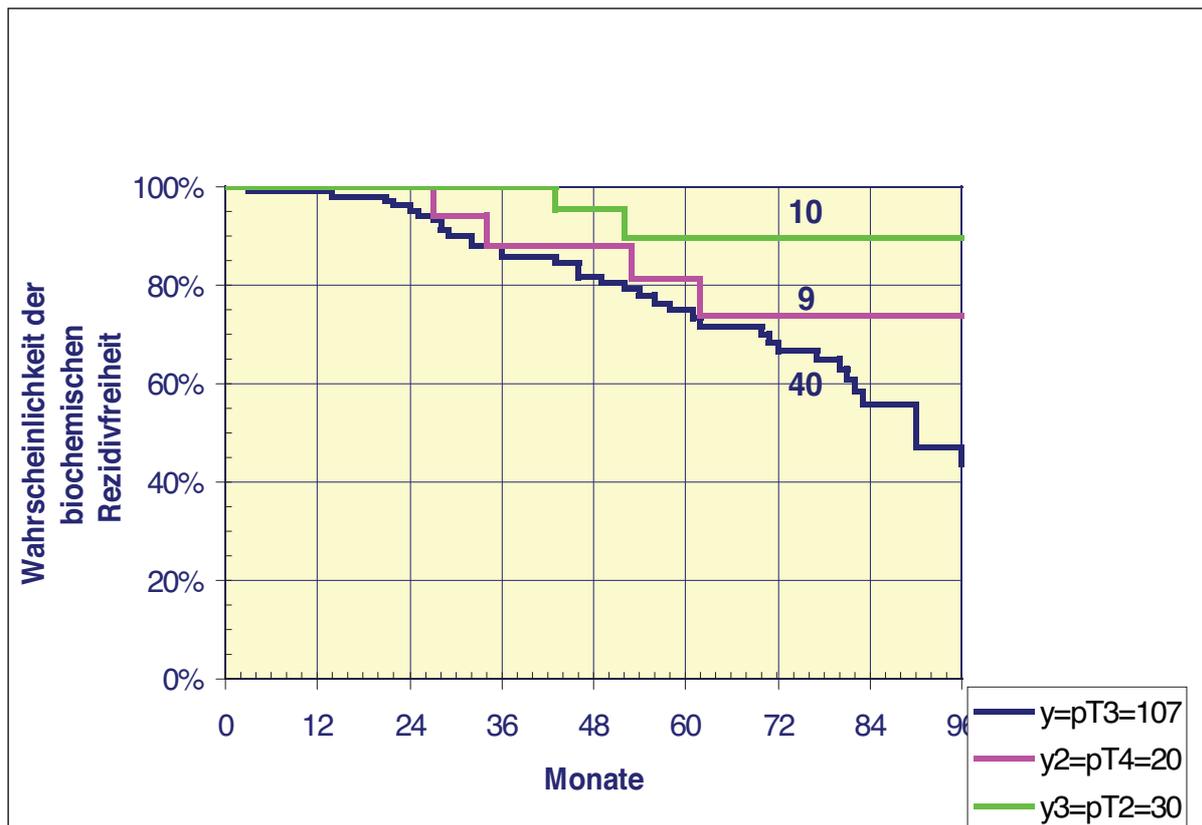


Abbildung 7. Biochemische Rezidivfreiheit nach dem pT-Stadium (alle pT2-Fälle mit R1-Resektion  
Number at risk über den Kurven)

Ein weiterer Prognosefaktor könnte das pathohistologische Tumorstadium sein. Eine Einteilung in pT2/pT3/pT4-Tumore bietet sich an. Dabei ist zu beachten, dass alle pT2-Tumore den Resektionsgrad R1 als Indikation zur adjuvanten Radiatio aufwiesen.

Die pT2-Fälle (n = 30) haben trotz R1-Resektion die beste Prognose, während kein wesentlicher Unterschied zwischen pT3 und pT4 besteht. Der Einfluss des Tumorstadiums wird beim Vergleich der Fälle mit R1-Resektion etwas deutlicher.

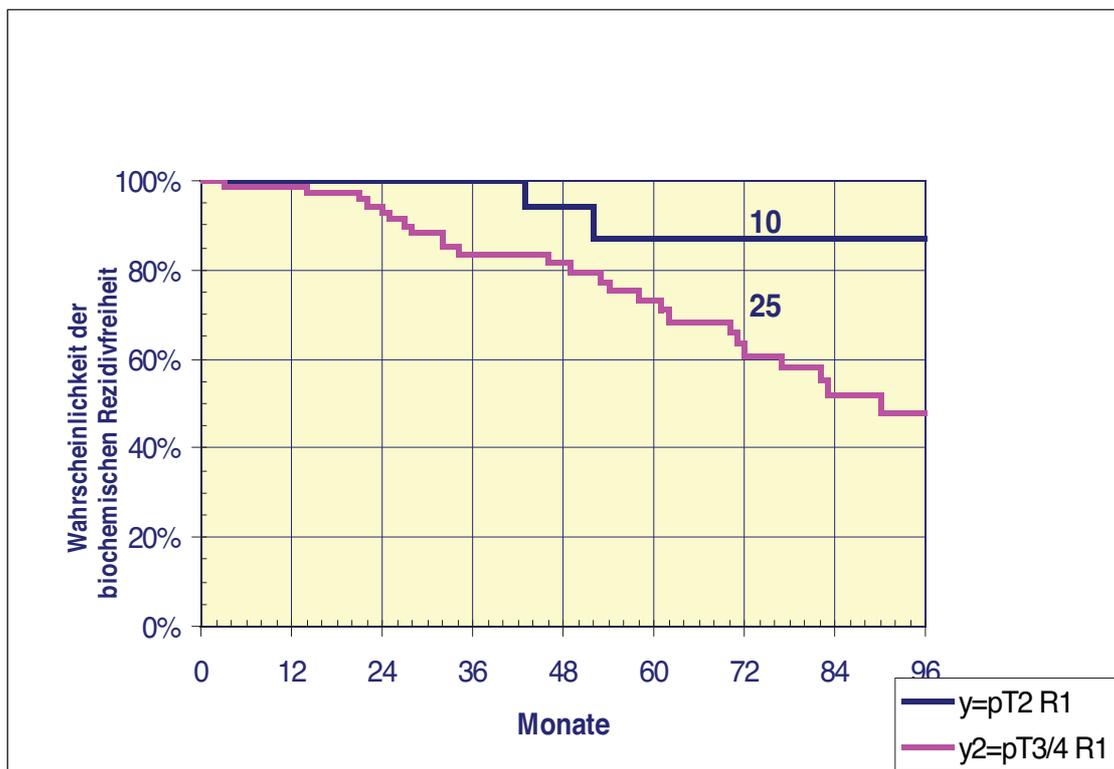


Abbildung 8. Biochemische Rezidivfreiheit nach dem pT-Stadium bei R1-Resektion (Number at risk über den Kurven)

Die biochemische Rezidivfreiheit für die 76 pT3/pT4 -Fälle mit R1-Resektion ist geringer als für die 30 Fälle mit pT2 und R1-Resektion.

Daher stellt sich die Frage, ob der Resektionsgrad R1 einen negativen Einfluss im Vergleich zur R0-Resektion hat.

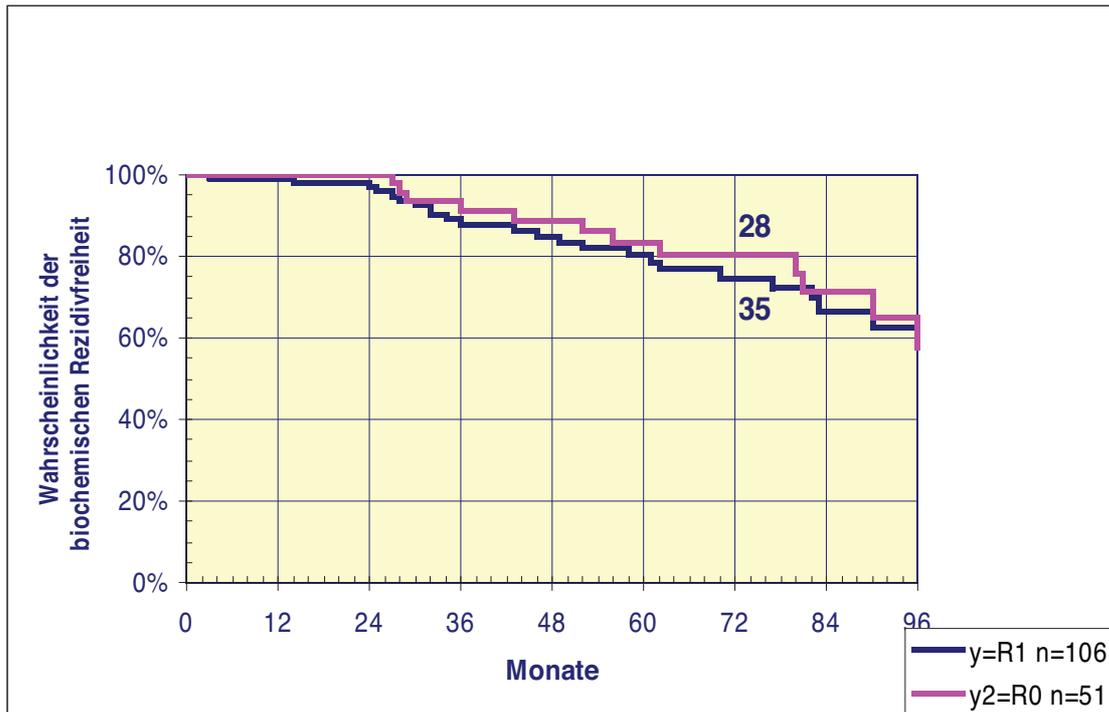


Abbildung 9. Biochemische Rezidivfreiheit und Resektionsgrad (Number at risk über den Kurven)

Die Abbildung 9 zeigt die biochemische Rezidivfreiheit in Abhängigkeit vom Resektionsgrad (106 Fälle mit R1-Resektion und 51 Fälle mit R0-Resektion).  
 Überraschenderweise hat in unserem Patientenkollektiv der Resektionsgrad keinen Einfluss auf die Prognose.  
 Eine mögliche Erklärung ist der Anteil von 30 pT2-Fällen in der Gruppe mit R1-Resektion wie vorher dargestellt.

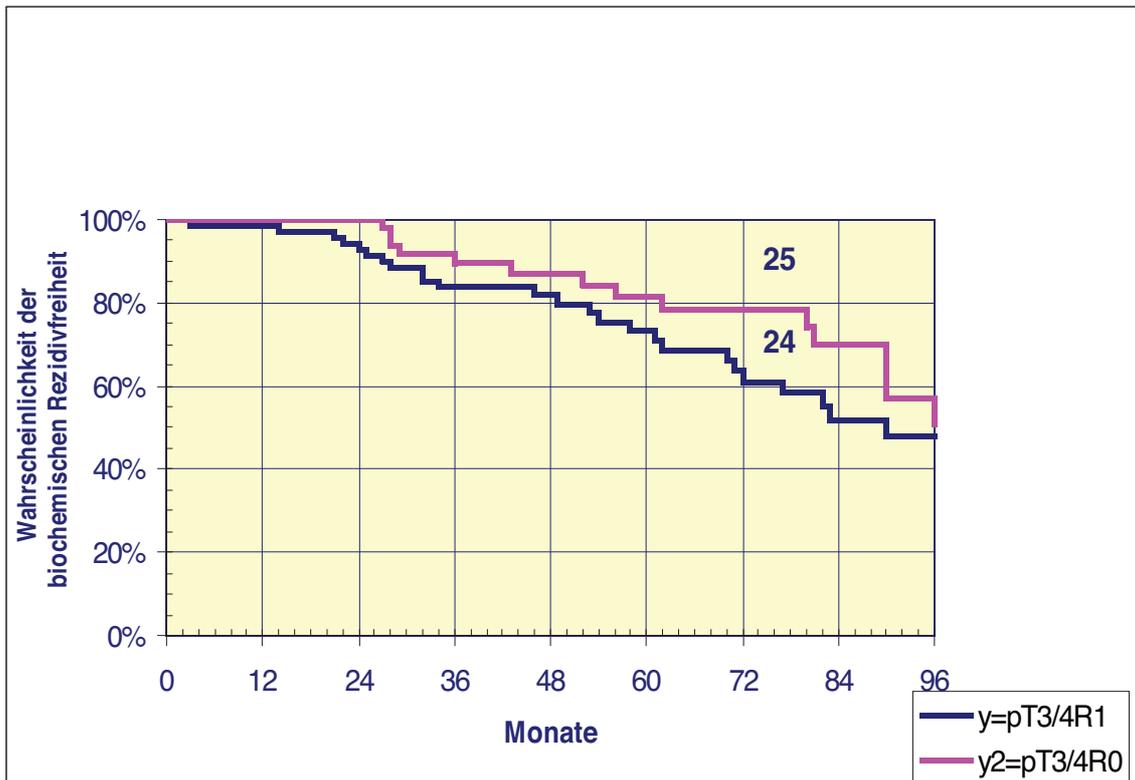


Abbildung 10. Biochemische Rezidivfreiheit bei pT3/4 und Vergleich von R0- und R1-Resektion (Number at risk über den Kurven)

Die Abbildung 10 zeigt die biochemische Rezidivfreiheit bei den pT3/4-Fällen im Vergleich von R0-Resektion und R1-Resektion. Es finden sich auch hier nur geringe Unterschiede. Das Ergebnis kann als Ausdruck der Effektivität der adjuvanten postoperativen Strahlentherapie nach unserem Protokoll interpretiert werden. Offensichtlich reicht die Bestrahlung der Prostataloge mit der mäßigen Dosis von 50 - 54 Gy aus, um geringe verbliebene Tumoreste nach R1-Resektion zu inaktivieren.

In der Literatur wird allgemein ein Samenblasenbefall als negativer Prognosefaktor betrachtet. Deshalb haben wir die Ergebnisse von pT3b- und pT3a-Fällen verglichen.

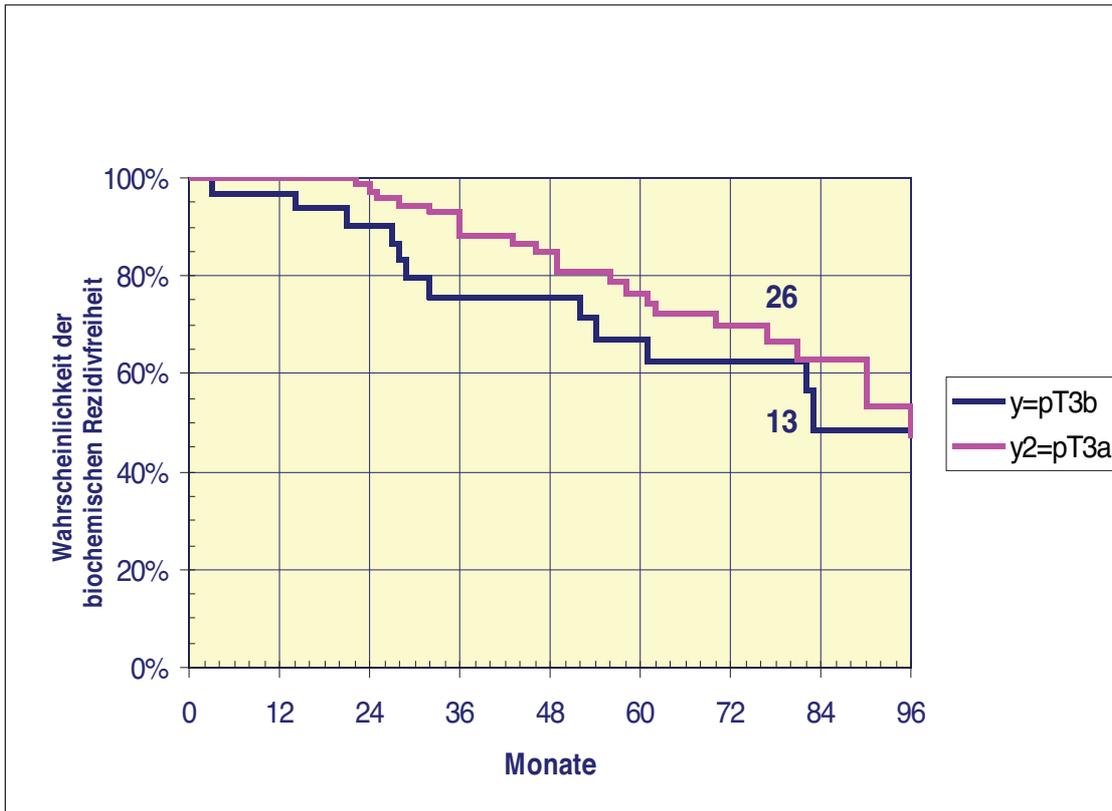


Abbildung 11. Biochemische Rezidivfreiheit mit und ohne Samenblasenbefall.  
(Number at risk über den Kurven)

Wie die Abbildung 11 zeigt, findet sich in unserem Krankengut kein wesentlicher Unterschied zwischen pT3a und pT3b.

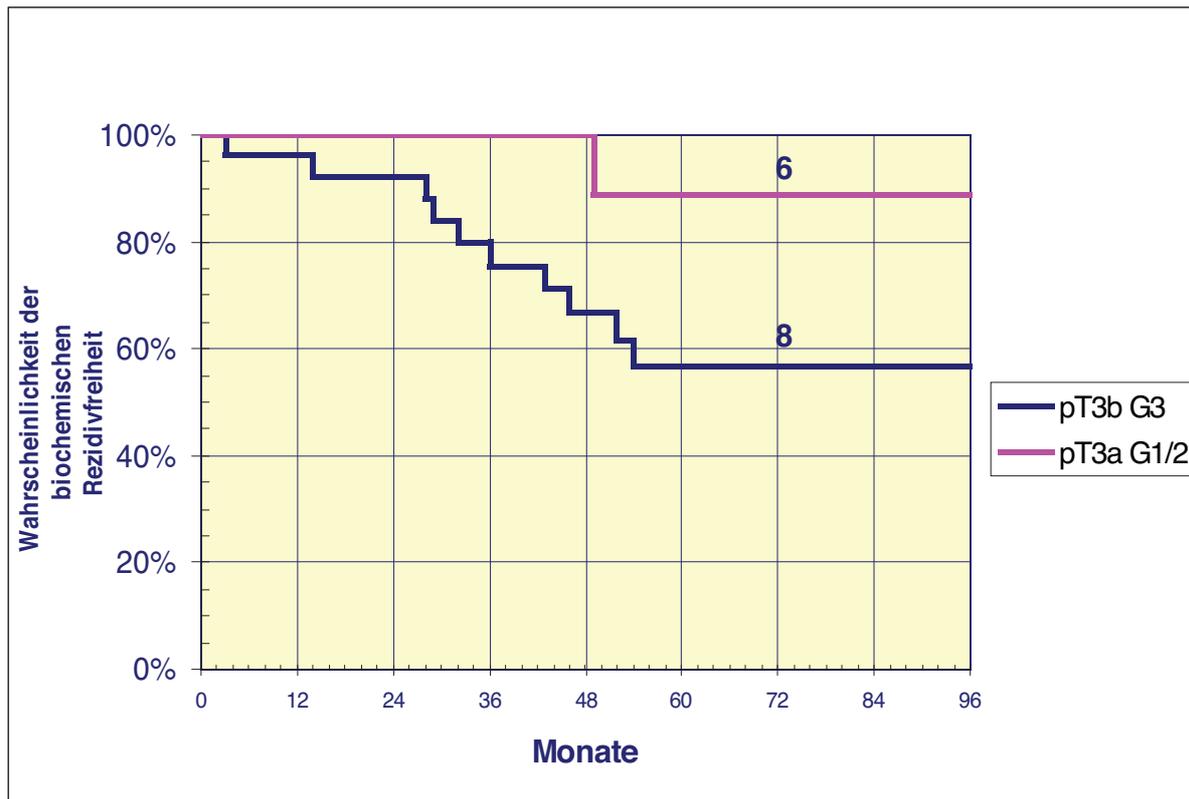


Abbildung 12. Biochemische Rezidivfreiheit mit und ohne Samenblasenbefall in Abhängigkeit vom histologischen Differenzierungsgrad (Grading) (Number at risk über den Kurven)

Nach Abbildung 12 fällt die Kombination von Samenblasenbefall und geringer Differenzierung G3 prognostisch besonders ungünstig aus. Die biochemische Rezidivfreiheit bNED nach 5 Jahren ist mit 57% bei pT3b G3 im Vergleich zu 89% bei pT3a G1/2 besonders ungünstig.

Wie erwartet wird hier der pathohistologische Differenzierungsgrad als wichtigster Prognosefaktor bestätigt. ( P =0.0892)

Wir haben auch den in der Literatur beschriebenen Einfluss des initialen PSA-Wertes vor Therapie untersucht, indem wir 3 Gruppen: i PSA < 10 ng/ml // >10 ng/ml bis 20 ng/ml // > 20 ng/ml gebildet und die biochemische Rezidivfreiheit verglichen haben. Allerdings lagen nur bei 96 der 157 Patienten entsprechende Angaben vor. In der Gruppe mit einem iPSA > 20 ng/ml deutet sich eine schlechtere Prognose an; jedoch sind die Fallzahlen für eine definitive Aussage zu gering.

### 3.1 Nebenwirkungen

Während der Strahlentherapie kommt es zu akuten Reizerscheinungen an den Schleimhäuten von Rektum und Dünndarm einerseits (intestinal) und von Harnblase und Harnröhre andererseits (urogenital) bei etwa der Hälfte der Patienten, die durchwegs leicht symptomatisch zu behandeln sind. Teilweise verschlechtert sich eine postoperativ noch nicht überwundene Inkontinenz. Die akuten Nebenwirkungen klingen innerhalb von 3 Monaten nach Ende der Strahlentherapie weitgehend ab.

Klinisch relevanter ist die Frage, ob und mit welcher Häufigkeit Strahlenspätfolgen beobachtet werden.

Diese werden in intestinale

(Proktitis, Darmstenosen, Stuhlinkontinenz) und urogenitale (Harnröhrenstrikturen, Strahlenzystitis, Harninkontinenz, Potenzverlust trotz nervenschonender RRP) unterteilt.

Der Schweregrad wird nach RTOG - Kriterien in 5 Stufen eingeteilt (0: keine; 1: leichte; 2: ambulante Therapie mit geringer Beeinträchtigung; 3: deutliche Beeinträchtigung; 4: Notwendigkeit operativer Eingriffe mit stationärem Aufenthalt).

Da die Nachsorge nicht in der eigenen Hand lag, beruht die retrospektive Erfassung der späten Strahlenfolgen auf den subjektiven Angaben der Patienten, von Familienangehörigen und nachsorgenden Ärzten und ist mit Unsicherheiten behaftet.

9 Patienten klagten über Symptome wie vermehrte Stuhlfrequenz, imperativen Stuhldrang und leichten Blutabgang im Sinne einer chronischen Proktitis, die als Folge der Strahlentherapie gewertet werden müssen.

Bei den urogenitalen Spätsymptomen ist die Unterscheidung von operativ bedingten und radiogenen Spätfolgen schwierig.

5 Patienten entwickelten eine Harnröhrenstriktur, davon 2 mit regelmässiger Bougierung.

14 Patienten klagten über eine Stressinkontinenz und 19 Patienten über eine Teilinkontinenz mit  $\geq 2$  Vorlagen/Tag.

Verlässliche Angaben über die Potenzentwicklung waren nicht zu erhalten.

Für die Inkontinenz einteilung gibt es keine RTOG- Kriterien.

Inkontinenz und Harnröhrenstriktur sind vor allem

operationsbedingt. Nur durch einen Vergleich von Patienten ohne und mit Strahlentherapie kann die Frage beantwortet werden, ob die Häufigkeit mit der Radiatio zunimmt.

In diesem Zusammenhang sei auf die spätere Diskussion und die Dissertation von Schwab München 2005 (49) verwiesen, die dieses Problem behandelt.

## 4. Diskussion

### 4.1 Vergleich mit den Ergebnissen der UCLA Medical School

Da unser Behandlungsprotokoll von der UCLA Medical School (Petrovic; Skinner 1991 (44)) übernommen wurde, ist ein Vergleich der eigenen Ergebnisse mit denen aus Los Angeles besonders wichtig und aufschlussreich.

Diese Arbeitsgruppe hat mehrfach über klinische Behandlungsergebnisse berichtet, zuletzt 2002 über ein Patientenkollektiv von  $n = 423$  im Stadium pT3 N0 M0, das von 1976 - 1998 behandelt wurde (Petrovic et al. 2002 (41)).

Nach 5 und 10 Jahren betragen die Überlebensraten 92% und 73 %, die progressionsfreien bNED-Raten 69 % und 51 %. (Dabei wurde schon ein PSA-Wert  $> 0.05$  ng/ml als biochemisches Rezidiv gewertet).

Die Lokalrezidivrate lag bei 13/423 (3%), die Metastasierungsrate bei 30/423 (7%).

Unbefriedigend waren die Ergebnisse bei Samenblasenbefall (SVI) mit 52 % und 36 % bNED sowie bei einem Gleason Score 8 -10 mit 47 % und 20 % bNED nach 5 und 10 Jahren und besonders bei einer Kombination beider Parameter (10-J-bNED nur 18 %).

Leider werden in dieser Arbeit keine Angaben über den Anteil der Fälle mit positiven Resektionrändern R1 (PM+) gemacht. In einer früheren Arbeit (Petrovic et al. 1998 (45)) lag der Anteil der R1-Fälle bei etwa 40% ohne negativen Einfluss auf die Progressionsrate.

Die eigenen Ergebnisse entsprechen weitgehend denen aus Los Angeles mit einer 5-J-Überlebensrate von 92% und einem 5-J-bNED-Wert von

80% bei nur einem manifesten Lokalrezidiv und 5 Fernmetastasierungen. Bestätigt wird auch die schlechtere Prognose bei undifferenzierten G3-Tumoren und angedeutet bei Samenblasenbefall.

Eine R1-Resektion verschlechtert die Prognose dagegen kaum, was wir als Ausdruck der Effektivität der adjuvanten Strahlentherapie interpretieren.

### 4.2 Retrospektive Studien zur adjuvanten Strahlentherapie

Es gibt eine größere Anzahl retrospektiver Studien zur Frage der adjuvanten Strahlentherapie (ART) nach radikaler Prostatektomie bei Patienten mit hohem Lokalrezidivrisiko, zumeist mit kleinen Fallzahlen, kurzer Nachbeobachtungsdauer und ohne echte Kontrollgruppe. In der Zusammenschau ermöglichen diese Arbeiten dennoch eine Beurteilung zum Stellenwert der ART, besonders auch im Vergleich zur Salvage-Strahlentherapie SRT.

Autoren	Fallzahl	Dosis	5-J-NED	Kontrollgruppe
Neu et Sauter-Bihl 2008(35 )	92	59.4	74% (6-J)	nein
Leibovic et al. 2000 (29)	76	63	88%	M.P. 59%
Catton et al. 2001(6 )	54	60	81%	nein (SRT)
Valicenti et al. 1999 (57 )	52	64	85%	M.P. (36) 55%
Taylor et al. 2003 (54 )	75	60 (73 PM+)	88%	nein (SRT)
Vargas et al. 2005 (60 )	34	59.4 (24 PM+)	57% (64%)	n=583 47% (145 PM+
Zietmann et al. 1993 (66 )	68	60-64	64% (73% o.SVI)	keine
Schild et al. 1996 (48 )	60 20*	62	57% (80% o.SVI)	n=228 40% (50% o.SVI)
Petrovic et al. 2002 (41 )	423	45-54	69%	keine
Eigene 2008	157	50-54	80%	keine

Tabelle 3. Ergebnisse (5-J-bNED) ausgewählter ART-Serien nach radikaler Prostatektomie aus der Literatur (M.P.:Matched pairs)

Die Ergebnisse werden von der Zusammensetzung der Patientenkollektive und dem Anteil an Risikofaktoren (PM+; ECE; SVI; GS 8-10) beeinflusst, die teilweise miteinander korreliert sind. Die Definition des "biochemischen Rezidivs" nach der PSA-Untergrenze variiert von Werten > 0.05 bis > 0.3 ng/ml. In der Arbeit von Schild et al. 1996 (48) sind im Kollektiv 20 von 60 Fällen mit PSA-Persistenz enthalten (3-J-bNED nur 44% vs 89%), was die Ergebnisse im Gesamtkollektiv verschlechtert. Die schlechtere Prognose der Patienten mit Samenblasenbefall wird in allen Kollektiven deutlich, weshalb einige Autoren die Ergebnisse ohne die Fälle mit SVI gesondert angeben. In einer Studie von Eggener et al. 2005 (13) wurden n = 202 Fälle mit SVI und nicht nachweisbarem PSA postoperativ auf den Effekt einer ART untersucht. Von 95 Fällen mit SVI und PM+ wurden 39 bestrahlt und 56 beobachtet. Die 4-J-bNED -Rate betrug 37% vs 38%. Die Autoren sehen daher keine Indikation zu einer ART beim Vorliegen eines Samenblasenbefalls. In Übereinstimmung dazu stehen die schlechten Ergebnisse von Petrovic et al. 2002 (41) bei Patienten mit

Samenblasenbefall (38 % bNED bzw. nur 18 % bNED nach 10 Jahren bei Kombination mit GS 8-10).

Weitgehende Übereinstimmung besteht über die Indikation zur ART bei positiven Resektionsrändern PM+ (R1-Resektion). In der Arbeit von Leibovic et al. 2000 (29) werden die Ergebnisse bei 76 Patienten im Stadium pT2 N0 und einem einzigen positiven Rand mit 76 "Matched pairs" Patienten mit R0 verglichen (5-J-bNED 88% vs 59%).

In Übereinstimmung dazu stehen die eigenen Ergebnisse bei 30 Patienten mit pT2 N0 mit R1-Resektion (5-J-bNED 90 %).

In der Studie von Taylor et al. 2003 (54) hatten 73/75 Patienten einen positiven Resektionsrand mit einem 5-J-bNED- Wert von 88%.

Ohuri et al. 1995 (39) fanden in einer Beobachtungsstudie nach alleiniger radikaler Prostatektomie allerdings, dass eine R1-Resektion bei pT2-Fällen nicht mit einer erhöhten Progressionsrate verbunden ist und erst bei Vorliegen von pT3 (ECE) relevant für die Prognose wird.

In den meisten Fällen mit R1-Resektion liegt jedoch ein Stadium pT3 mit extrakapsulärer Extension (ECE) vor. Manche Autoren unterscheiden die geringfügige "focal microscopic ECE" von einer deutlichen "established ECE" mit unterschiedlichem Progressionsrisiko (D'Amico et al. 1995 (12); Epstein et al. 1996 (14)); einige beschreiben eine Zunahme des Risikos mit der Zahl der positiven Ränder (Lowe et Liebermann 1997 (31) im Gegensatz zu Kausik et al. 2002 (27)).

Diese Beispiele unterstreichen die zentrale Bedeutung des Resektionsstatus und der extrakapsulären Extension ECE (pT3/4) in der Diskussion um die Indikationstellung zur adjuvanten Strahlentherapie.

Bis auf die beiden Studien mit "matched pair" Kollektiven (Leibovic et al. 2000 (29), Valicenti et al. 1999 (57)), die eine Verbesserung der 5-J-bNED-Raten um rund 30 % durch die ART erkennen lassen, fehlen geeignete Kontrollgruppen.

In die Übersicht wurde eine Studie von Cozzarini et al. 2004(11) nicht aufgenommen, in der die Ergebnisse der ART bei 237 Patienten mit denen von 178 Patienten nach SRT oder keiner Strahlentherapie verglichen werden, weil dabei Fälle mit Lymphknotenbefall einbezogen wurden, deren Anteil aber ungleich auf die beiden Gruppen verteilt ist (pN+-Anteil: ART 55/237 vs SRT 99/178).

Die geringere Metastasierungsrate in der ART-Gruppe im Vergleich zur SRT-Gruppe von 88% vs 75% nach 8 Jahren für das metastasenfremde Überleben ist weniger als Therapieeffekt als vielmehr als Folge der Ungleichheit der Gruppen im Hinblick auf den LK-Status zu interpretieren.

### 4.3 Ergebnisse nach Salvage-Strahlentherapie

Der Stellenwert der adjuvanten Strahlentherapie (ART) wird natürlich auch von den Erfolgsaussichten einer Salvage-Strahlentherapie (SRT) beim biochemischen Rezidiv und/oder klinisch manifesten Lokalrezidiv mitbestimmt.

Viele retrospektive Studien, meist mit kleinen Fallzahlen und kurzer Beobachtungsdauer, beschäftigen sich mit dieser Fragestellung.

Eine Salvage-Strahlentherapie kommt als "second line" Therapie bei drei Gruppen von Patienten in Betracht:

- 1) Persistenz des PSA-Wertes über der Nachweisbarkeitsgrenze nach RRP. Zeitlich entspricht eine solche SRT häufig einer ART und wird in manchen Arbeiten auch nicht sauber davon getrennt.
- 2) Bei einem biochemischen Rezidiv mit Wiederanstieg des PSA-Wertes über die Nachweisbarkeitsgrenze und steigender Tendenz.
- 3) Beim klinisch manifestem Lokalrezidiv und/ oder histologischer Sicherung.

Der empfindlichste Parameter für den Erfolg einer SRT ist wie bei der ART das Verhalten des PSA-Spiegels.

Autoren	Fallzahl n	Dosis Gy	5-J- bNED %	10-J-bNED %
Horwitz et al.2007 Sammelstudie(23 )	1784	64.8	-	25
Wiegel et al.2007 (65 )	162	66.6	50 (4 J)	-
Neuhof et al.2007 (36 )	141	66	35.1	-
Stephenson et al. 2004 (51 )	501	64.8	45 (4 J)	-
Choo et al. 2002 (8 )	36 98 26 36	60-66	26 39 (4 J) 14	-
Leventis et al. 2001 (30 )	49 (Histo+)	66	24	-
MacDonald et al. 2004 (32)	42 (manif.)	68.4	27	-
Taylor et al. 2003 (54 )	27(pers) 44	66	44 78	
Cadeddu et al. 1998 (5 )	82	64	10	

Tabelle 4. Ergebnisse retrospektiver Studien nach Salvage-Strahlentherapie.

Die Ergebnisse der SRT sind unbefriedigend. Bei klinisch manifesten oder histologisch gesicherten Lokalrezidiven liegen die Erfolgsraten nach 5 Jahren nur bei etwa 25 %.

Schlecht ist auch die Prognose bei PSA-Persistenz.

Am besten sind die Ergebnisse, wenn erst im Verlauf ein PSA-Anstieg aus dem Nullbereich erfolgt. Die Erfolgsrate steigt mit der Länge des freien Intervalls und ist umso höher, je niedriger der PSA-Wert bei Beginn der SRT ist. Auch die Geschwindigkeit des PSA-Anstiegs, gemessen mit der PSA-Verdopplungszeit, beeinflusst die Prognose.

Die Fälle mit ursprünglicher R1-Resektion und ECE verlaufen dabei besser, weil die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs als Ursache der PSA-Erhöhung größer ist.

Bei einem PSA-Wert < 1-2 ng/ml und einer Verdopplungszeit > 10 Monate werden 5-J-bNED-Raten von mehr als 70 % beschrieben (Stephenson et al 2004 (51)).

#### 4.4 Randomisierte Studien mit Vergleich von ART und SRT

Für eine Beurteilung zum Stellenwert einer ART im Vergleich zu einer "wait and see" Strategie mit Option einer Salvage-Strahlentherapie beim biochemischen oder klinischen Rezidiv sind die Ergebnisse von drei randomisierten Studien besonders wichtig, auf die kurz eingegangen werden muss. Es sind dies:

- 1) EORTC trial 22911 Bolla et al. 2005 (2)
- 2) SWOG trial 8794 Swanson et al. 2005 (53); Thompson et al. 2006 (55)  
Reanalyse Thompsen et al. 2009 (56)
- 3) ARO 96-02/AUO AP 09/95 Wiegel et al. 2007 (64)

In allen drei Studien wurde postoperativ nach RRP bei Patienten mit Risikofaktoren (ECE; PM+; SVI) zwischen einer Gruppe mit adjuvanter Strahlentherapie und einer Beobachtungsgruppe mit Option für eine Salvage-RT randomisiert.

In der EORTC-Studie und der SWOG-Studie war kein PSA-Wert unter der Nachweisbarkeitsgrenze bei Beginn der Bestrahlung gefordert, so dass jeweils Fälle mit PSA-Persistenz in beiden Armen enthalten sind.

(EORTC 9.2 % PSA > 0.2 ng/ml und SWOG 35% mit PSA >= 0.2 ng/ml).

In der ARO-Studie wurde ebenfalls postoperativ randomisiert, jedoch wurden in beiden Armen die Fälle mit PSA-Persistenz als progredient gewertet und in eine Beobachtungsgruppe eingeordnet, für die eine Salvage-RT empfohlen war. Daher ergeben sich nur 111 Fälle im RT-Arm (bei 34 RT-Verweigerern) und 159 Fälle im WS-Arm.

Die Strahlentherapieprotokolle waren in allen drei Studien vergleichbar mit Beschränkung auf die Bestrahlung der Prostataloge bei einer Gesamtdosis von 60(64) Gy.

Die Bestrahlung wurde jeweils etwa 12 bis 16 Wochen nach der RP begonnen.

Studie	Fallzahlen n	5-J-bNED %	LR %	FM %	10-J bNED	ÜR
EORTC (2)	RT:502(46*)	74	5.4	6.1	-	
	\WS:503(60*)	52.6	15.4	6.3	-	
SWOG (53,55,56+)	RT:214(67*)	61	-	7.9	47	71+
	\WS:211(60*)	38	-	16.6	23	61+
ARO (64)	RT:114	72	-	-	-	
	\WS:159	54	-	-	-	

Tabelle 5. Übersicht über die Ergebnisse von drei randomisierten Studien zur adjuvanten RT nach RRP (Stadium pT2-pT3 N0 mit ECE; PM+; SVI) RT:Strahlentherapie; WS:Wait and see; \*:PSA-Persistenz; LR:Lokalrezidive; FM:Fernmetastasen +:Reanalyse der SWOG-Studie Thompson et al. 2009(56)

Die Ergebnisse der 3 Studien sind in einer Metaanalyse zusammengefasst (Morgan et al. 2008 (34)) und werden in einigen Übersichtsarbeiten kritisch dargestellt (Pasquier et al. 2008 (40); Ganswindt et al. 2008 (17)).

In allen drei Studien zeigt sich eine um ca. 20 % bessere biochemische Rezidivfreiheit im Arm mit ART nach 5 Jahren, wobei die Werte der SWOG-Studie durch die Einbeziehung von rund 30 % Fällen mit PSA-Werten > 0.2 mg/ml absolut am niedrigsten liegen bei Betonung des Unterschiedes zwischen den Armen.

Die SWOG-Studie hat die längste Beobachtungsdauer und erlaubt auch schon Aussagen über 10-J-Ergebnisse. Unerwartet ist die niedrige Metastasierungsrate in der Beobachtungsgruppe trotz der hohen biochemischen Rezidivrate. Bei der Auswertung der SWOG-Studie 2006 waren die Unterschiede im Gesamtüberleben und im metastasenfrem Überleben noch nicht signifikant.

Erst bei einer Reanalyse der Daten im Juli 2008 mit einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 12.6 Jahren (Thompson et al. 2009 (56)) waren die Unterschiede zwischen der ART-Gruppe und der WS-Gruppe für das Gesamtüberleben und das metastasenfrem Überleben signifikant geworden (Metastasen 20 zu 37 und Todesfälle 88 zu 110 für ART-Gruppe vs WS-Gruppe). Dabei liegen Überschneidungen zwischen den Gruppen in zweierlei Hinsicht vor: Etwa 30% der Patienten hatten eine PSA-Persistenz >0.2ng/ml nach der RRP und 70 Patienten der WS-Gruppe erhielten eine spätere SRT.

Die EORTC-Studie und die ARO-Studie erlauben wegen der zu kurzen Beobachtungsdauer noch keine Aussagen über 5 Jahre hinaus. Die weitere Auswertung muss zeigen, ob die Verbesserung der biochemischen Rezidivrate zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens und des metastasenfremen Überlebens wie in der SWOG-Studie führt.

Im Rahmen der randomisierten Studien wurden auch Teilgruppenanalysen zum Einfluss der Risikofaktoren SVI und PM+ (R1) vorgenommen. Wichtig sind insbesondere die Ergebnisse zum Einfluss eines Samenblasenbefalls.

Collette et al. 2005 (9) zeigten, dass in der EORTC-Studie ein Samenblasenbefall zwar die Prognose deutlich verschlechtert, die ART aber einen vergleichbaren positiven Effekt auf die bNED hat wie im Gesamtkrankengut.

Swanson et al. 2008 (52) konnten im Rahmen der SWOG-Studie zeigen, dass bei Samenblasenbefall durch die ART die bNED von 12% auf 36% und das Gesamtüberleben von 51% auf 71% nach 10 Jahren ansteigt. Patienten mit R1-Resektion (PM+) scheinen von der ART mehr zu profitieren als Patienten mit R0-Resektion.

Im Rahmen der EORTC-Studie wurde eine nachträgliche Überprüfung der meisten pathohistologischen Befunde durch eine zentrale Referenzpathologie vorgenommen. Dabei zeigte sich, dass nur die Fälle mit R1-Resektion von der ART profitieren und das Vorliegen weiterer Risikofaktoren wie SVI und Gleasonscore  $\geq 8$  den Effekt vermindert,

weil dann offenbar schon mehr latente Fernmetastasen vorliegen (Van der Kwast et al. 2007 (59)).

Diese Ergebnisse weisen auf die zentrale Bedeutung einer sorgfältigen Aufarbeitung der OP-Präparate für die Indikationsstellung zur ART hin.

#### 4.5 Langzeitergebnisse

Nur wenige Studien erlauben Aussagen über den Verlauf nach 10 Jahren. Bemerkenswert ist generell die Diskrepanz zwischen den niedrigen bNED-Werten mit vielen biochemischen Rezidiven und den guten Überlebensraten, insbesondere aber auch den hohen klinisch rezidivfreien Überlebensraten wegen der unerwartet niedrigen Metastasierungsrate.

Studie	Fallzahl	10-J-bNED	10-J-ÜR	10-J-MFÜR	FM
Petrovic et al. 2002 (41 )	429	51	73	85*	30(7%)
Anscher et al. 1995 (1 )	ART: 46 WS: 113	55 37	62 52	67 65	
Swanson et al. 2005 (53 )	ART: 214 WS: 211	47 23	74 63	83 61	17(7.9%) 35(16.6%)
Thompson et al. 2009 (56)	-	-	71 61	73 65	
Horwitz et al. 2007 (23 )	ART: 399 SRT:1784	68 25	- -	92 76	21%

Tabelle 6. Langzeitergebnisse nach 10 Jahren in retrospektiven und randomisierten Studien zur adjuvanten RT. \*:Diseasefree survival

Die Studie von Anscher et al.1995 (1) basiert auf klinischen Ergebnissen und berücksichtigt noch keine PSA-Werte. Die Studie von Horwitz et al. 2007 (23) stützt sich auf eine Multicenter Datenbasis.

Trotz der niedrigen 10-J-bNED-Raten von nur 25 - 68 % nach 10 Jahren beträgt die Fernmetastasierungsrate lediglich 7 - 21 % und das Gesamtüberleben ist nur geringfügig vermindert. Auch in der randomisierten SWOG-Studie macht sich die Verbesserung der bNED-Rate im ART-Arm nur wenig und erst in der Reanalyse (Thompson et al. 2009(56)) nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von 12.6 Jahren signifikant im Überleben ÜR und fernmetatasefreien Überleben MFÜR bemerkbar (" number to treat" zur Verhinderung eines Todesfalls 9.1 und zur Verhinderung einer Metastasierung 12.2 bei einer mittleren Nachbeobachtung von 12.6 Jahren).

In diesem Zusammenhang sind die Studien aufschlussreich, die den weiteren klinischen Verlauf bei Patienten nach dem Auftreten von biochemischen Rezidiven verfolgt haben.

Pound et al. 1999 (47) berichten über den Verlauf von 1997 Patienten nach RRP, von denen 315(15%) ein biochemisches Rezidiv erlitten und 304 nicht hormonell behandelt wurden. 103 (34%) entwickelten davon Fernmetastasen.

Die mediane Zeit bis zum Auftreten der Fernmetastasen nach dem biochemischen Rezidiv betrug 8 Jahre, die mediane Zeit bis zum Tode nach der Fernmetastasierung noch einmal 5 Jahre. Daraus erklärt sich zwanglos, warum sich die Verbesserung der biochemischen Rezidiv-freiheit erst nach langen Zeiträumen in einer Verbesserung der Überlebensraten durch Verminderung der Fernmetastasierungsrate niederschlagen kann.

In Übereinstimmung damit zeigten Jhaveri et al. 1999 (25), dass sich die Überlebensraten in einem Kollektiv von 1132 Patienten mit RRP nach 10 Jahren in den Untergruppen ohne und mit biochemischem Rezidiv bei Werten von 93% vs 88 % kaum unterscheiden und auch eine "second line" Therapie mit 86 % ÜR keinen erkennbaren Einfluss hat. Für die 213 Patienten mit biochemischem Rezidiv betrug die fernmetastasen-freie 10-J-ÜR noch 74 %, wobei die Patienten nach dem Auftreten manifester Fernmetastasen noch eine Überlebensrate von 56 % nach 10 Jahren aufwiesen.

In diesem Zusammenhang sei auch auf die randomisierte schwedische Studie von Holmberg et al. 2002 (22) hingewiesen mit einem Vergleich zwischen radikaler Prostatektomie und "watchful waiting" bei Patienten mit PC im lokalen Stadium T1/2 und G1/G2-Tumoren.

Während die Metastasierungsrate 8 Jahre nach RRP um 14% niedriger war, zeigte sich noch keine Verbesserung im Gesamtüberleben. Daher ist es nicht überraschend, dass sich auch der positive Effekt der ART auf die Überlebensrate erst nach mehr als 10 Jahren zeigt, wie in der SWOG-Studie (56).

Die weitere Auswertung der anderen randomisierten Studien (EORTC und ARO) über 10 Jahre hinaus ist besonders wichtig.

#### 4.6 Dosis und Nebenwirkungen

Das von uns übernommene Protokoll der UCLA Medical School unterscheidet sich von anderen retrospektiven und den randomisierten Studien zur ART nach RRP beim Prostatakarzinom durch die niedrigere Gesamtdosis von nur 45 - 54 Gy gegenüber 60 - 65 Gy. Beim Vergleich der bNED-Raten nach 5 Jahren und der klinischen Lokalrezidivrate liegen die Ergebnisse von Petrovic et al. 2002 (41) und die eigenen Ergebnisse aber nicht schlechter. Deshalb und wegen des relativ geringen Einflusses der bNED-Raten für die klinische Langzeitprognose spielt für die Beurteilung der optimalen Dosis die Frage der radiogenen Spätnebenwirkungen eine wichtige Rolle.

Feng et al. 2007 (15) berichten über die Nebenwirkungsraten bei n = 959 Patienten aus 11 Zentren (19 % ART/81 % SRT). Die Rate von intestinalen Symptomen (GI) Grad 2 (Stuhlfrequenz/ Darm-blutungen/ Proktitis) nach 5 Jahren lag bei 4% bei nur 10 Fällen (0.4 %) mit

Grad 3. In der SWOG-Studie lag die Rate von deutlichen GI-Symptomen bei 3.3 % (7/214).

Die urogenitalen Spätfolgen (GU) sind besonders schwierig zu beurteilen, weil Strikturen und Inkontinenz auch ohne Bestrahlung relativ häufig auftreten. Feng et al. 2007 (15) geben eine Rate von  $\geq$  Grad2-Symptomen bei 12 % nach 5 Jahren an (z.B. Hämaturie/Strikturen/Inkontinenz).

In der SWOG-Studie betragen die Raten von Urethrastrikturen 17.8% vs 9.5% und von totaler Inkontinenz 6.5% vs 2.8% im Vergleich von ART-Arm vs Beobachtungs-Arm. Die ART mit einer Dosis von  $\geq$  60 Gy erhöht also die Rate urogenitaler Nebenwirkungen bereits deutlich. Wichtig ist andererseits die Untersuchung von Formenti et al. 2000 (16) aus der UCLA Medical School bei 255 Patienten nach nervenschonender RRP nach der Technik von Walsh 1994 (61), von denen 94 eine ART nach dem UCLA-Protokoll erhielten. 3 Jahre nach der Therapie wurden die Inkontinenzraten und die Potenserhaltungsraten zwischen den nachbestrahlten und nicht bestrahlten Patienten verglichen. Die Kontinenzrate betrug 88% vs 86% und die Potenzrate 31% vs 35% (Potenserhalt nur bei beidseitig nervenschonend operierten!).

Eine ähnliche Untersuchung wurde in der Dissertation von Schwab München 2005 (49) bei Patienten aus dem KHS München-Bogenhausen zur Frage der Kontinenzentwicklung und rektaler Nebenwirkungen nach RRP mit und ohne ART vorgestellt. Verglichen wurden 31 Patienten mit und 55 Patienten ohne Strahlentherapie nach RRP über einen Zeitraum von 12 Monaten. Es fanden sich keine Unterschiede in der Inkontinenzrate, jedoch bei 2 Patienten anhaltende rektale Problemen noch nach einem Jahr.

#### 4.7 Schlussfolgerungen

Aus der Zusammenschau der randomisierten Studien mit vielen retrospektiven Studien kann heute als gesichert gelten, dass eine adjuvante Strahlentherapie (ART) nach radikaler Prostatektomie RRP bei Patienten mit Risikofaktoren (R1-Resektion; pT3/4; Samenblasenbefall) die biochemische Rezidivfreiheit bNED nach 5 Jahren um mindestens 20 % verbessert. Ein Samenblasenbefall und ein schlechter Differenzierungsgrad GS  $\geq$  7 verschlechtern dabei deutlich die Prognose. Daher profitieren von einer ART vor allem Patienten ohne Samenblasenbefall mit Gleason Score  $<$  7 bei R1-Resektion (PM+), während beim Stadium pT3/pT4 (ECE) und R0-Resektion der positive Effekt geringer ist.

Aus der Verbesserung der biochemischen Rezidivfreiheit resultiert wegen der langsamen Progression und einer langen Latenzzeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen nach dem Nachweis eines biochemischen Rezidivs bisher eine signifikante geringfügige Verbesserung der Überlebensrate erst in einer einzigen randomisierten Studie (SWOG-Studie) nach einen Zeitraum von über 10 Jahren (" number to

treat“ 9.1 zur Verhinderung eines Todesfalls bei 12.6 Jahren mittlerem “ follow up“)( Thompson et al. 2009 (56)).

Bei der Indikationsstellung zur adjuvanten Strahlentherapie nach RRP und der Frage nach der optimalen Dosis kommt der Häufigkeit und dem Schweregrad von Strahlenspätfolgen eine wichtige Bedeutung zu.

Die eigenen Ergebnisse zusammen mit den langjährigen Erfahrungen der UCLA Medical School zeigen, dass eine Dosis von 45 - 54 Gy bei der ART ausreicht, um die lokale Rezidivfreiheit zu erreichen, wenn der PSA-Wert nach der RRP unter die Nachweisbarkeitsgrenze abgefallen ist.

Bei Beschränkung der Dosis auf 45 - 54 Gy ist nach Formenti et al. 2000 (16) auch nach 3 Jahren keine Verschlechterung der Kontinenzrate und der Potenzhaltung nach beidseitiger nervenschonender RRP nachweisbar. Bei einer Dosis von 60 Gy fand sich in der SWOG-Studie dagegen schon ein Anstieg der Urethrastrikturen von 9.5 % auf 17.8 % und der totalen Inkontinenzrate von 2.8 % auf 6.5 %.

Die adjuvante Strahlentherapie ist in die „Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“ (DGU, DEGRO u.a. 2009 (24)) aufgenommen worden.

Sie gilt nicht als Standardtherapie sondern als Option mit Empfehlungsgrad A bei pT3pN0-Tumoren mit positivem Schnitttrand, Empfehlungsgrad B bei pT3pN0-Tumoren mit negativem Schnitttrand aber anderen Risikofaktoren (z.B. SVI) und Empfehlungsgrad 0 bei PT2-Tumoren mit positivem Schnitttrand. Diese Empfehlungen basieren auf den drei randomisierten Studien, besonders der SWOG-Studie, und der Arbeit von Leibovich et al. 2000(29).

## 5. Zusammenfassung

1991 wurde in Zusammenarbeit zwischen der Urologischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München-Bogenhausen (CA: Prof.Dr.A.Schilling) mit der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing

(CA: Prof.Dr. R.Rohloff) ein Therapieprotokoll zur adjuvanten Strahlentherapie (ART) nach radikaler retropubischer Prostatavesikulektomie (RRP) und Staginglymphadenektomie bei Patienten mit Prostatakarzinom (PC) im klinisch noch organbegrenzten Stadium T<sub>1,2</sub> N<sub>0</sub> M<sub>0</sub>, jedoch pathohistologischen Risikofaktoren für ein Lokalrezidiv (R<sub>1</sub>-Resektion; Samenblasenbefall; pT<sub>3</sub>/pT<sub>4</sub>) eingeführt.

Das Therapieprotokoll wurde von der UCLA Medical School in Los Angeles (Petrovic, Skinner et al. 1991 (44)) übernommen und zeichnet sich durch den Verzicht auf eine Beckenbestrahlung mit einer Bestrahlung der Prostataloge allein in der niedrigen Gesamtdosis von 50 Gy

(R<sub>0</sub>-Resektion) bzw. 54 Gy (R<sub>1</sub>-Resektion) aus. Voraussetzung ist jedoch ausserdem ein Abfall des PSA-Wertes unter die Nachweisbarkeitsgrenze von 0,1 ng/ml bis zum Beginn der Strahlentherapie 3 Monate postoperativ.

(Patienten mit persistierend erhöhten PSA-Werten wurden zum Teil in ein Kollektiv mit Salvage-Strahlentherapie (SRT) eingebracht und sind nicht Gegenstand der vorliegenden Studie).

Von 1991 bis 2001 wurden insgesamt 165 Patienten nach diesem Protokoll behandelt, von denen n = 157 in einer retrospektiven Studie bis Ende 2004 mit einer mittleren Beobachtungsdauer von 58 Monaten (2- 120 Monate) erfasst werden konnten. Der Altersmittelwert lag bei 64 Jahren.

Der Differenzierungsgrad wurde in 3 Stufen angegeben (101 G<sub>1/2</sub>; 56 G<sub>3</sub>); eine Einteilung nach dem Gleason Score erfolgte nur teilweise in den letzten Jahren.

Nach dem pT-Stadium entfielen 30 Fälle auf pT<sub>2</sub>, 107 Fälle auf pT<sub>3</sub> (darunter 30 mit Samenblasenbefall) und 20 Fälle auf pT<sub>4</sub>. Bei 106 Fällen lag eine R<sub>1</sub>-Resektion vor, darunter bei allen pT<sub>2</sub>-Fällen als Indikation zur ART.

Retrospektiv wurde der weitere Krankheitsverlauf im Hinblick auf Todesfälle, Todesursachen, Lokalrezidive und Fernmetastasierungen sowie auf Nebenwirkungen der Strahlentherapie (akute Strahlennebenwirkungen und Spätfolgen) analysiert.

Nach der Methode von Kaplan-Meyer wurden aus den Todeszeitpunkten die rohen Überlebensraten ermittelt.

Als ein besonders wichtiger Parameter wurde das Verhalten des PSA-Wertes als Frühindikator für eine Tumorprogression erfasst. Jeder Anstieg des PSA-Wertes über die Grenze von 0.1 ng/ml wurde als "biochemisches Rezidiv" gewertet und unter Zensierung von Todesfällen ohne PSA-Anstieg die Wahrscheinlichkeit der "biochemischen Rezidivfreiheit (bNED)" im Gesamtkollektiv und in Teilkollektiven ermittelt.

17 Patienten sind verstorben, davon nur 5 mit Fernmetastasen - einmal in Kombination mit einem Lokalrezidiv - und 12 davon waren rezidivfrei. Die rohen Überlebensraten (crude survival) nach 5 und 8 Jahren betragen 92 % und 75 % und entsprechen der Lebenserwartung der männlichen Normalbevölkerung der Bundesrepublik Deutschland.

46 Patienten (29 %) haben bisher ein biochemisches Rezidiv entwickelt.

Die weitere Auswertung basiert auf der Analyse der biochemischen Rezidivfreiheit in Abhängigkeit von verschiedenen Prognosefaktoren:

Im Gesamtkollektiv betragen die bNED-Raten 80% nach 5 Jahren und 74 % nach 6 Jahren.

Die Ergebnisse hängen deutlich vom Differenzierungsgrad ab. Nach 7 Jahren liegen die bNED-Werte für die 101 G1/2-Fälle bei 83 % gegenüber 57 % bei den 56 G3-Fällen. (Signifikanz  $p < 0.0004$  ). Die 30 pT2-Fälle haben trotz der R1-Resektion die beste Prognose, wobei der Unterschied beim Vergleich mit den 76 R1-Fällen im Stadium pT3/4 angedeutet wird.

Demgegenüber verschlechtert eine R1-Resektion im Vergleich zur R0-Resektion die Prognose kaum, auch wenn nur die Fälle im Stadium pT3/4 verglichen werden. Wir interpretieren dieses Ergebnis als Ausdruck der Effektivität der Nachbestrahlung trotz der niedrigen Gesamtdosis von nur 54 Gy bei R1-Resektion.

Ein Samenblasenbefall allein verschlechtert die Prognose in unserem Krankengut kaum; erst die Kombination mit dem Differenzierungsgrad G3 führt zu einer 5-J-bNED-Rate von nur 51 % nach 5 Jahren.

Bei der Untersuchung des Einflusses des initialen PSA-Wertes deutet sich eine schlechtere Prognose bei einem iPSA > 20 ng/ml an, aber die Fallzahlen sind für eine definitive Aussage zu gering.

Die Rate der späten Strahlenfolgen war gering.

9 Patienten klagten über Symptome einer chronischen Proktitis im RTOG-Stadium 1/2.

5 Patienten entwickelten eine Harnröhrenstriktur. 14 Patienten klagten über eine Stressinkontinenz und 19 Patienten verwendeten wegen einer Teilinkontinenz  $\geq 2$  Vorlagen/Tag.

Verlässliche Angaben über die Potenzentwicklung nach nervenschonender Op waren nicht zu erhalten.

Die eigenen Ergebnisse stehen in guter Übereinstimmung mit den klinischen Ergebnissen der UCLA Medical School Los Angeles, von

denen das Behandlungsprotokoll übernommen wurde (Petrovic, Skinner et al. (41,42,43,44,45)).

Sie werden den Ergebnissen der wichtigsten retrospektiven Studien aus der Literatur gegenübergestellt und mit den Ergebnissen der 3 bisher vorliegenden randomisierten prospektiven Studien zur adjuvanten Strahlentherapie nach radikaler retropubischer Prostatektomie verglichen.

Es kann heute als gesichert gelten, dass die ART nach RRP bei Patienten mit Risikofaktoren (R1-Resektion; Kapselüberschreitung im Stadium pT3/4) die biochemische Rezidivfreiheit bNED um mindestens 20 % verbessert. Bei Samenblasenbefall und besonders bei undifferenzierten Tumoren mit GS 8-10 bleibt jedoch die bNED-Rate nach 10 Jahren unbefriedigend. Auch beim Vorliegen eines biochemischen Rezidivs ist die Progression der Tumorerkrankung langsam, so dass die Verbesserung der biochemischen Rezidivrate und nach mehr als 10 Jahren zu einer signifikanten geringen Verbesserung der Überlebensrate und der Metastasierungsrate führt (SWOG-Studie Thompson et al. 2009 (56)).

Die Frage nach der optimalen Dosis der ART ist unter dem Aspekt von Wirksamkeit und Nebenwirkungen kritisch zu diskutieren.

Auf Grund der eigenen Ergebnisse in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der UCLA Medical School sehen wir keine zwingende Notwendigkeit für eine Dosiserhöhung über 54 Gy hinaus bei einer adjuvanten Strahlentherapie nach RRP, wenn der PSA-Wert postoperativ unter die Nachweisbarkeitsgrenze bei Beginn der Strahlentherapie abgefallen ist.

Bei einer PSA-Persistenz handelt es nicht mehr um eine adjuvante Strahlentherapie im eigentlichen Sinne sondern um eine Salvage Strahlentherapie, die eine höhere Gesamtdosis von 66 Gy rechtfertigt. Die adjuvante Strahlentherapie ist in die " Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms" (DGU, DEGRO u.a. 2009 (24)) aufgenommen worden.

Sie gilt nicht als Standardtherapie sondern als Option mit Empfehlungsgrad A bei pT3pN0-Tumoren mit positivem Schnittrand, Empfehlungsgrad B bei pT3pN0-Tumoren mit negativem Schnittrand aber anderen Risikofaktoren (z.B. SVI) und Empfehlungsgrad 0 bei PT2-Tumoren mit positivem Schnittrand. Diese Empfehlungen basieren auf den drei randomisierten Studien, besonders der SWOG-Studie, und der Arbeit von Leibovich et al. 2000(29).

## 6. Literaturverzeichnis:

1. Anscher Mitchell S., Robertson Cary N., Leonard R. Prosnitz: Adjuvant Radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the Prostate: Ten year update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:37-43
2. Bolla M., Hein von Poppel, Laurence Collette, Paul von Cangh, Kris Vekemans, Luigi Da Pozzo, Theo M de Reijke, Antony Verborys, Pierart M., For the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC: European Organization for Research and Treatment of cancer: trial 22911), *Lancet* 2005; 366: 572-78
3. Bolla. M., H. Van poppel, P. van Cangh, K. Vekemans, L. Da Pozzo, K. Haustermanns, P. Scalliet, P. Bulens, G. Van Tienhoven, A.Verbaeys, L. Collette,; Post-operative radiotherapy (p-RXT) after radical prostatectomy (Px) improves progression-free survival (PFS) in pT3N0 prostate Cancer (PC) (EORTC 22911). *Int Radiat J Oncol Biol Phys* 2004; 60 (supl): S 186
4. Bott Simon R.J., A. Alex Freeman, Sally Stenning, Jonathan Cohen, M. Constance Parkinson and the Urologists and Pathologists contributing to the Database: Radical Prostatectomy: Pathology findings in 1001 cases compared with other major series and over time; *BJU International* 2005; 95, 34-3
5. Cadeddu Jeffrey, Alan W. Partin , Theodore L DeWeese Patrick C. Walsh: Long-term results of Radiation Therapy for Prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 159:173-177
6. Catton Charles, Gospodarowicz M, Padraige Warde, Tony Panzarella , Pamela Catton, Michael McLean, Michael Milosevic. Adjuvant and Salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiat Oncol* 2001;59.51-60
7. Cheng Liang,, Michael F. Darson, erik J. Bergstralh, Jeff Slezak, Robert P. Myers, David G. Bostwick: Correlation of Margin Status and Extraprostatic Extension with progression of Prostate carcinoma, *Cancer* 1999;86:1775-82
8. Choo Richard , Gerorge Hruby , Julie Hong , Edward Bahk, Eugene Hong, Cyril Danjoux, Gerhard Morton and Gerrit DeBoer: (In)-efficacy of Salvage Radiotherapy for rising PSA or clinically isolated local recurrence after radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 269-276

9. Collette L, van Poppel H, Bolla M, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, Pierart M, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Radiotherapy and Genito-urinary Groups. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post operative irradiation? (EORTC trial 22911). Eur J Cancer 2005; 41(17):2662-72
10. Cozzarini C. , Fiorino C., Bolognesi A., Rossa A., Bertini R., L. Bua, Colombo R., Luigi da Pozzo, F. Montorsi, M. Roscigno, P. Rigatti, E. Villa: Early adjuvante Irradiation following Radical Surgery for pT3-pT4 pN0 Adenocarcinoma of the Prostate: Significant Reduction of the Risk of systemic Failure with High Doses and Timely Irradiation. A Singel Institute Experience on 175 Cases, Int J Radiat Oncol Bio Phys 2004; 60:471
11. Cozzarini Cesare, Angelo Bolognesi, Goivanni Luca Ceresoli, Claudio Fiorino, Alberto Rossa, Roberto Bertini, Renzo Colombo, Luigi Da Pozzo, Francesco Montorsi, Marco Roscigno, Riccardo Calandrino, Patrizio Rigatti, and Eugenio Villa: Role of postoperative Radiotherapy after pelvic Lymphadenectomy and radicalRetropubic Prostatectomy: A single institute experience of 415 Patients, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 59: 674-683
12. D'Amico et al, Anthony V. D'Amico , Richard Whittington , S. Bruce Malkowitz , Delary Schultz, Mitch Schall, John E. Tomaszewski and Alan Wein: A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for PSA failure after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol 1995; 154:131-136
13. Eggener Scott E., Kimberly A. Roehl, Norm D. Smith Jo Ann v. Antenor, Misop Han and William J. Catalona: Contemporary Survival results and the role of Radiation Therapy in Patients with node negative Seminal Vesicle Invasion following Radical Prostatectomy. J Urol 2005;173: 1150-1155
14. Epstein Ethan I., Alan W. Partin, Sauvageot, and Patrick Walsh: Prediction of progression following radical Prostatectomy, Multivariate Analysis of 721 Men with long-term Follow-up, Am J Surg Path 1996; 286-292
15. Feng M., Alexandra L. Hanlon, Thomas M. Pisansky, Deborah Kuban, Charles N Catton, Jeff M. Michalski, Michael J. Zelefsky, Patrick A. Kupelian, Pollack A., Larry L. Kestin, Richard K. Valicenti, Theodore l. DEWesse, Horward M. Sandler: Predictive Factors for late genitourinary and gastrointestinal Toxicity in Patients with prostate cancer

- treated with Adjuvant or Salvage Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1417-1423
16. Formenti Silvia C., Gary Lieskovsky, Donald Skinner, Denice D. Tsao-Wei, Susan Groshen, and Zbigniew Petrovich. Update on impact of Moderate dose of Adjuvant Radiation on Urinary continence and sexual potency in Prostate Cancer Patients treated with Nerve-Sparing prostatectomy. *Urology* 2000; 56:453-458
  17. Ganswindt U, Stenzl A, Bamberg M, Belka C. Adjuvant radiotherapy for patients with locally advanced prostate cancer—a new standard? *Eur Urol* 2008;54(3):528-42
  18. Gerber Glenn S., Ronald A. Thisted, Peter T. Scardino, Hubert G. W. Frohmuller, Fritz H. Schroeder, David F. Paulson, Anthony W. Middleton, Daniel B. Rukstalis, Joseph A. Smith, Paul F. Schellhammer, Makoto Ohori, Gerald W. Chodak: Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer, multi-institutional pooled analysis, *JAMA*. 1996; 276:615-619
  19. Gerber GS, Gornik HL, Goldfischer ER, et al: Evaluation of changes in prostate specific Antigen in clinically localized prostate cancer managed without initial therapy. *J Urol* 1998, 159:1243-1246
  20. Gleason Donald F; *Histologic Grading of Prostate Cancer, Human Pathology*, 1992; 23:273
  21. Gleason F. Donald , Geroge T. Mellinger and the Veterans administration cooperative urological research Group : Prediction of prognosis for Prostatic Adenocarcinom by combined Histological Grading and clinical staging; *J Urol* 1974; 111;58
  22. Holmberg Lars , Anna Bill-Axelsson, Fred Helgesen, Jaakko O. Salo, Per Folmerz, Michael Haggman, sven-Olof Andersson, Anders Spangberg, Christer Busch, Steg Nordling, Juni Palmgren, Hans-Olov Adami, Jan-Erik Johansson, and Bo Johan Norlen: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer, *N Engl J Med*, 2002; 781:347
  23. Horwitz E.M. , A. L. Hanlon, T. M. Pisansky, H. M. Sandler, D. A. Kuban, C. Catton, J.M. Michalski, A. Stephenson, A. Pollack, The Post-Prostatectomy Radiation Therapy Consortium. The Phoenix Definition of Biochemical Failure Correlates with Clinical Failure for Men Treated with adjuvant and Salvage Post- Prostatectomy Radiation: Results of the Multi-Institutional Polled Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69:173

24. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose, Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatacarcinoms. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU), Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) u.a, 2009
25. Jhaveri Faiyaaz M., Craig D. Zippe, Eric A. Klein, and Patrick A. Kupelian: Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for Localized Prostate cancer: 10-years results. Urology 1999; 54: 884-890
26. Kaplan El, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J Am Stat assoc 1958; 53:457-481.
27. Kausik Sankar J., Michael L. Blute, Thomas J. Sebo, Bradley C. Leibovich, Erik J. Bergstralh, Jeff Slezak, Horst Zincke: Prognostic Significance of positive Surgical Margins in Patients with Extraprostatic Carcinoma after radical prostatectomy, Cancer 2002; 95:1215-1219
28. Kupelian Patrick A., Jerald Katcher, Howard S. Levin, and Eric A. Klein: Stage T1-2 Prostate Cancer: A Multivariate Analysis of Factors affecting biochemical and clinical failures after Radical Prostatectomy; Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 1043-1052
29. Leibovic Bradley C., Donald E. Engen, David E. Patterson, Thomas M. Pisansky, Erik E. Alexander, Michael L. Blute, Erik J. Bergstralh and Horst Zincke; Benefit of Adjuvant Radiation therapy for localized Prostate Cancer with a positive surgical margin. J Urol 2000;163:1178-1182
30. Leventis Angelos K., Shahrokh F. Shariat, Michael W. Kattan, E. Brian Butler, Thomas M. Wheeler, and Kevin M. Slawin: Prediction of Response to Salvage Radiation Therapy in Patients with Prostate Cancer recurrence after radical prostatectomy. J Clin Oncol 2001; 19:1030-1039
31. Lowe Bruce A., Stephen F. Lieberman: Disease recurrence and progression in untreated Pathologic stage T3 Prostate cancer: Selecting the patient for adjuvant therapy. J Urol 1997; 158:1452-1456
32. Macdonald O. Kenneth , Steven E. Schild, Sujay A. Vora, Paul E. Andrews, Robert G. Ferrigni, Donald E. Novicki, Scott K. Swanson, and William W. Wong: Salvage Radiotherapy for palpable, locally recurrent Prostate Cancer after radical prostatectomy Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 1530-1535
33. Mantel-Cox test, Log Rank-Test: The logrank test statistic compares estimates of the hazard functions of two groups at each observed event time. References: Mantel, Nathan (1996), "Elevation of survival data and two new rank

order statistics arising in its consideration". Peto, Richard; Peto, Julian (1972), Harrington, David (2005), Schoenfeld, D (1981); [http://en.wikipedia.org/wiki/Logrank\\_Test](http://en.wikipedia.org/wiki/Logrank_Test)

34. Morgan SC, Waldron TS, Eapen L, Mayhew LA, Winquist E, Lukka H, Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Program in Evidence based Care. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy for pathologic T3 or margin-positive prostate cancer: a systematic review and metaanalyse. *Radiother Oncol* 2008; 88(1):1-9.
35. Neu B., Sauter Bihl M. —L. 6- Jahres- Ergebnisse nach postoperativer adjuvanter Radiatio bei Prostatakarzinom, *Strahlenther Onkol* 2008;184 (sondernr 1) :47
36. Neuhof Dirk, M.D., Tina Hentschel, Marc Bischof, M.D., Gabriele Sroka-Perez, PH.D., Markus Hohenfellner, M.d., and Juergen Debus, M.D, PH.D. Long-Term results and Predictive factors of three- dimensional conformal Salvage Radiotherapy for biochemical Relapse after Prostatectomy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 1411-1417
37. Oesterling, J. E., Chan, D.W., Epstein, J. I., Kimball, A. W., Jr., Bruzek, D. J., Rock, R. C., Brendler, C. B. and Walsh, P.C: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988; 139: 766
38. Oesterling, Joseph E. , Steven J. Jacobsen, Christopher G. Chute, Harry A. Guess, Cynthia J. Girman, Laurel A Panser, Michael M. Lieber: Serum phosphat- Specific antigen in community-based population of healthy men, *JAMA* 1993; 270: 860
39. Ohori Makoto, Thomas M. Wheeler , Michael W. Kattan , Yasuki Goto and Peter T. Scardino : Prognostic Significance of positive surgical margins in radical prostatectomy Specimens. *J Urol* 1995; 154:1818-1824
40. Pasquier D, Ballereu C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72(4):972-9.
41. Petrovic Z. , Lieskovsky G., Langholz B., Ph.D., Gabor Jozsef, PH.D., Oscar E. Streeter, JR, And Donald G. Skinner, Postoperative Radiotherapy in 423 Patients with pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002 ; 53:600-609
42. Petrovic Z. Lieskosky G. Langholz B et al.; Adjuvante Radiotherapy in Patients with pathologic C (pT3N0) adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1999; 53: 1184-93

43. Petrovic Z., G. Lieskovsky, J.P. Stein. M. Huberman and D.G. Skinner. Comparison of Surgery alone with Surgery and Adjuvant Radiotherapy for pT3N0 Prostate Cancer BJU International 2002; 89:604-611
44. Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, Luxton G, Jozsef G, Skinner D G; Radiotherapy following radical prostatectomy in Patients with Adenocarcinoma of the Prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:949
45. Petrovich Z. , Leiskovsky G., Langholz B., Formenti S., Luc Baert, Streeter O., and Donald G. Skinner; Radical Prostatectomy and postoperative Irradiation in Patients with pathological Stage C (T3) carcinoma of the Prostate, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 40: 139-147
46. Pittelkow Erhard, Rohloff Ralf, Schilling Albrecht; Postoperative Bestrahlung nach radikaler Prostatektomie , Krankenhaus München. Schwabing, Abt. für Strahlentherapie und radiologische Onkologie, Krankenhaus München- Bogenhausen, Urologische Abteilung (in DEGRO-Kongress), Klinische forschung: Prostatakarzinom 2, Strahlenther Onkol 2001; 177 (Sondernr 1): 17
47. Pound Charles R. , Alan W. Partin , Mario A. Eisenberger , Daniel W. Chan, Jay D. Pearson, Patrick C. Walsh : Natural history of progression after PSA Elevation following Radical Prostatectomy. JAMA, 1999; 281:1591-1597
48. Schild Steven E., William W. Wong, Gordon l. Grado, Michele Y. Halyard, Donald E. Novicki, Scott K. Swanson, Thayne R. Larson, Robert G. Ferrigni: The Results of Radical retropubic Prostatectomy and Adjuvant Therapy for Pathologic Stage C Prostate Cancer Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996 ; 34: 535-541
49. Schwab Michael, CA Prof. Dr. med. A. Schilling; Auswirkungen einer adjuvanten Nachbestrahlung auf die Lebensqualität nach radikaler Prostatovesikulektomie wegen eines Prostatakarzinoms, Abteilung Für Urologie des Krankenhaus München-Bogenhausen, Dissertation München, 2005
50. Simon R.J. Bott, A. Alex Freeman , Sally Stenning , Jonathan Cohen , M. Constance Parkinson and the Urologists and Pathologists contributing to the Database. Radical Prostatectomy: Pathology findings in 1001 cases compared with other major series and over time, BJU International 2005;95:34-39
51. Stephenson Andrew J. , Shahrokh F. Shariat, Michael J. Zelefsky, Michael W. Kattan, E. Brian Butler, Bin S. Teh, Eric A. Klein, Patrick A. Kupelian, G. Roehrborn, A.

- Pistenmaa, Heather D. Pacholke, Stanley L. Liauw, Matthew S. Katz, Steven A. Leibel, Peter T. Scardino, Kevin M. Slawin: Salvage Radiotherapy for Recurrent Prostate Cancer after Radical prostatectomy. JAMA 2004;291:1325-1332
52. Swanson GP, Goldman B, Tangen CM, Chin J, Messing E, Canby-Hagino E, Forman JD, Thompson IM, Crawford ED, Southwest Oncology Group 8794. The prognostic impact of seminal vesicle involvement found at prostatectomy and the effects of adjuvant radiation: data from Southwest Oncology Group 8794. J Urol 2008; 180(6):2453,7; discussion 2458.
53. Swanson, I.M. Thompson, G. Miller, M.M.S. Lucia, D.E. Crawford; Phase III Randomized Study of Adjuvant Radiation Therapy versus Observation in Patients with Pathologic T3 Prostate Cancer (SWOG 8794: Southwest Oncology Group). (Abstract) Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63:1
54. Taylor et al: N. Taylor, M.D., J. F. Kelly, M.D., D.A. Kuban, M.D., R. J. Babaian, M.D., L.L. Pisters, M.D., and A. Pollack, M.D., Ph.D., Adjuvant and Salvage Radiotherapy after radical prostatectomy for Prostate Cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:755-763
55. Thompson Ian M., Jr, MD, Catherine M. Tangen, DRPH, Jorge Paradelo, MD, M. Scott Lucia, MD, Gary Miller, MD PhD, Dean Troyer, MD, Edward Messing, MD, Jeffrey Forman, MD, Joseph Chin, MD, Gregory Swanson, MD, Edith Canby-Hagino, MD, E. David Crawford, MD. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer (a randomized clinical Trial) , JAMA 2006;296: 2329-36
56. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. J Urol 2009; 181 (3):952-62
57. Valicenti Richard K, Gomella LG, Ismail M, Steve E. Strup, S. Grant Mulholland, Adam P. Dicker, Robert O. Petersen, and Graig J. Newschaffer. The efficacy of early Adjuvant Radiation therapy for pT3N0 prostate cancer. A matched-pair Analysis. Int J Radiat Biol Phys 1999; 45: 53-58
58. Valicenti Richard K., Inna Chervoneva, and Leonard G. Gomella; Importance of Margin extent as a predictor of outcome after adjuvant radiotherapy for Gleason score 7 pT3N0 prostate cancer, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 1093-1097
59. Van der Kwast TH, Bolla M, van Poppel, et al.; Identification of Patients with Prostate cancer who benefit

- from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. J Clin Oncol 2007;25:4178-86
60. Vargas et al: 2005, Vargas C, Kerstin LL, Weed DW, Krauss D, Vicini FA, Martinez AA. Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic feature. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:714-24
  61. Walsh P., Partin, A. W. and Epstein, J. I.: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. J Urol 1994; 152:1831
  62. Walsh Patrick C., Peter N. Schlegel ; Radical Pelvic Surgery with Preservation of Sexual Function, Annals of Surgery 1988; 208:391
  63. Ward John F, Horst Zincke, Erik J. Bergstralh, Jeffrey M. Slezak , Rober P. Myers and Michael L. Blute. The Impact of surgical approach (nerve bundle preservation versus wide local excision) on surgical margins and biochemical recurrence following radical prostatectomy, J Urol 2004; 172:1328-1332.
  64. Wiegel T., D. Bottke, N. Willich, A. Siegmann, M. Stoeckle, C. Ruebe, A. Hinke, W. Hinkelbein, K. Miller; Phase III Results of Adjuvant Radiotherapy Versus 'Wait and See' in Patients with pT3 Prostate Cancer following Radical Prostatectomy (ARO 96-02/AUO AP 09/95), Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69: 1063
  65. Wiegel T., Lohm G., Höcht S., Bottke D., Neumann K., Hinkelbein W.; Salvage-Bestrahlung (S-RT) bei Patienten mit Prostatakarzinom (PCA) und biochemischem Progress (BP) nach radikaler Prostatektomie (RP): Ergebnisse einer monozentrischen retrospektiven Studie. Strahlenther Onkol 2007;183 (Sondernr:1):128
  66. Zietmann A.L., J.J Coen , W.U. Shipley, A.F. Althausen: Adjuvant irradiation after radical prostatectomy for Adenocarcinoma of the Prostate: Analysis of freedom from PSA failure. Urology 1993;42: 292-99
  67. Zincke Horst , Joseph E. Oesterling, Michael L. Blute, Erick J. Bergsralh, Robert P. Myers and David M. Barrett: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. J Urol 1994; 152: 1850

## **Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Ralf Rohloff (Chefarzt der Abteilung für Strahlentherapie des Krankenhauses München-Schwabing) möchte ich für die Überlassung des Themas und die tatkräftige, uneingeschränkte Unterstützung sowie gegebene Motivation und konsequente und stetige Unterstützung ganz besonders danken.

Herrn Dr. med. Erhard Pittelkow danke ich sehr für die Bereitschaft, die Betreuung dieser Arbeit zu übernehmen.

Meine weitere Danksagung gilt Herrn Albrecht Glück, auch früherer Kollege, der mich mit seiner unermüdlichen Hilfsbereitschaft und seiner Zuverlässigkeit bei dieser Arbeit unterstützte.

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, danke ich herzlich, ohne Ihre Unterstützung wäre die erfolgreiche Durchführung dieser Arbeit nicht möglich gewesen!