

Diplomarbeit

**Radiotherapie nach radikaler Prostatektomie -
Therapieergebnisse und Evaluierung
prognostischer Faktoren**

eingereicht von

Mateja Kociper

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Strahlentherapie – Radioonkologie

unter der Anleitung von

Assoz. Prof.ⁱⁿ Priv.-Doz.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Tanja Langsenlehner

Zweitbetreuer:

Dr. Richard Partl

Graz, am 04.10.2016

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 04.10.2016

Mateja Kociper eh

Zusammenfassung

Hintergrund: Das vorrangige Ziel der retrospektiven Studie war es, das klinische Outcome und prognostische Einflussgrößen nach postoperativer Strahlentherapie (RT) des Prostatakarzinoms zu erfassen und die Ergebnisse der adjuvanten und Salvage-Bestrahlung miteinander zu vergleichen.

Methoden und Patienten: Mittels Cox-Regressionsanalyse und Kaplan-Meier-Methode wurden die Daten von 393 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom, die im Zeitraum zwischen Jänner 2000 und Dezember 2013 eine 3D-konformale postoperative Strahlentherapie an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz nach radikaler Prostatektomie erhalten haben, ausgewertet.

Ergebnisse: Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 34 Monate. Die adjuvante RT zeigt einen deutlichen Vorteil in Bezug auf das PSA-Rezidivfreie Überleben gegenüber der Salvage-RT ($p=0,004$; log rank test) nicht aber auf das metastasenfreie Überleben ($p=0,563$; log rank test). Zusätzlich zeigte sich, dass Patienten mit einem postoperativen PSA-Anstieg von einer längeren PSA-Rezidivfreiheit gegenüber jenen mit persistierend erhöhten PSA-Werten nach radikaler Prostatektomie profitieren ($p=0,001$). Stärkster Risikofaktor für PSA-Rezidive und Metastasen nach Salvage-RT war die Lymphknotenbeteiligung (Hazard Ratio HR 3,2; 95% CI 1,4-7,1; $p=0,004$ und HR 9,9; 95% CI 2,4-40,3; $p=0,001$). Gleason-Score (HR 1,9; 95% CI 1,3-3,0; $p=0,002$), Tumorstadium (HR 1,7; 95% CI 1,1-2,5; $p=0,016$), PSA-Wert vor Beginn der RT (HR 1,4; 95% CI 1,0-2,0; $p=0,04$) und Resektionsrand (HR 0,5; 95% CI 0,4-0,8; $p=0,001$) korrelierten ebenfalls signifikant mit dem PSA-Rezidivfreien Überleben nach Salvage-RT. Einziger Einflussfaktor auf die Entstehung von PSA-Rezidiven nach adjuvanter RT war die Samenblaseninfiltration (HR 4,4; 95% CI 1,2-15,7; $p=0,022$). Radiogene Akut- und Spätfolgen wurden bei adjuvanter und Salvage-RT in vergleichbarem Ausmaß beobachtet. Grad 3 und 4 Nebenwirkungen waren selten.

Schlussfolgerung: Die adjuvante RT weist ein längeres PSA-Rezidivfreies Überleben gegenüber der Salvage-RT auf. Patienten mit positivem Resektionsrand scheinen besonders von der Salvage-RT zu profitieren. Die Validität der prognostischen Faktoren sollte in randomisiert prospektiven Studien überprüft werden.

Schlüsselwörter: Prostatakarzinom, postoperative Strahlentherapie, adjuvant, Salvage, PSA-Rezidiv, Metastasen

Abstract

Background: The main objective of this retrospective study was to investigate the clinical outcome as well as the prognostic factors after postoperative radiotherapy (RT) of prostate cancer and to compare the results of adjuvant and salvage RT.

Methods and patients: Cox regression analysis and Kaplan-Meier method have been used to evaluate data from 393 patients with histologically confirmed prostate cancer, who received 3D-conformal postoperative radiotherapy after radical prostatectomy at the Department for Therapeutic Radiology and Oncology at the university hospital Graz in the period from January 2000 to December 2013.

Results: The median follow-up time was 34 months. Adjuvant RT showed a significant advantage in PSA recurrence-free survival compared to salvage RT ($p=0,004$; log rank test) but not in metastasis-free survival ($p=0,563$; log rank test). Furthermore, patients with postoperative rise of PSA levels benefited from longer PSA recurrence free survival compared to those with persistently increased PSA levels after radical prostatectomy ($p=0,001$). Strongest risk factor for PSA recurrence and metastasis after salvage RT was the infiltration of lymph nodes (hazard ratio HR 3,2; 95% CI 1,4-7,1; $p=0,004$ and HR 9,9; 95% CI 2,4-40,3; $p=0,001$). Gleason score (HR 1,9; 95% CI 1,3-3,0; $p=0,002$), tumor stage (HR 1,7; 95% CI 1,1-2,5; $p=0,0016$), PSA level before RT (HR 1,4; 95% CI 1,0-2,0; $p=0,04$) and surgical margin (HR 0,5; 95% CI 1,2-15,7; $p=0,001$) also correlated significantly with PSA recurrence-free survival after salvage RT. The only influencing factor on PSA recurrence after adjuvant RT was the infiltration of the seminal vesicles (HR 4,4; 95% CI 1,2-15,7; $p=0,022$). A comparable degree of acute and late toxicity was observed in adjuvant and salvage RT. Grade 3 and 4 side effects were rare.

Conclusion: Adjuvant RT provides a longer PSA recurrence-free survival compared to salvage RT. Particularly patients with positive surgical margins seem to benefit from salvage RT. To gain validity these risk factors should be verified in randomized prospective studies.

Keywords: prostate cancer, postoperative radiotherapy, adjuvant, salvage, PSA recurrence, metastasis

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung.....	II
Abstract.....	IV
Glossar und Abkürzungen.....	VIII
Abbildungsverzeichnis.....	XI
Tabellenverzeichnis.....	XII
I. EINLEITUNG.....	1
1. PROSTATAKARZINOM.....	1
1.1 ALLGEMEINES.....	1
1.2 FUNKTION DER PROSTATA.....	1
1.3 ÄTIOLOGIE/RISIKOFAKTOREN.....	3
1.4 EPIDEMIOLOGIE.....	5
1.5 KLINISCHE SYMPTOME.....	8
1.6 DIAGNOSTIK.....	9
1.6.1 Früherkennung/Screening.....	9
1.6.2 Pathologie und Stadieneinteilung.....	16
1.7 METASTASIERUNG.....	21
1.8 THERAPIE.....	23
1.8.1 Active Surveillance.....	23
1.8.2 Watchful Waiting.....	24
1.8.3 Radikale Prostatektomie.....	25
1.8.4 Strahlentherapie.....	28
1.8.5 Hormonablative Therapie.....	34
1.8.6 Chemotherapie.....	39
1.9 NACHSORGE.....	40
2. RADIOONKOLOGISCHE GRUNDLAGEN.....	43
2.1 GESCHICHTE DER STRAHLENTHERAPIE.....	43

2.2 STRAHLENBIOLOGIE.....	45
2.3 BESTRAHLUNGSPLANUNG	47
2.4 STRAHLENFOLGEN/NEBENWIRKUNGEN	49
II. MATERIAL UND METHODEN	51
1. ZIELSETZUNG	51
2. DATENERHEBUNG.....	51
3. PATIENTEN UND VARIABLEN	52
4. STATISTISCHE ANALYSE	55
III. ERGEBNISSE	55
IV. DISKUSSION.....	68
V. SCHLUSSFOLGERUNG	74
Literaturverzeichnis	75

Glossar und Abkürzungen

cm	Zentimeter
bzw.	beziehungsweise
DHT	Dihydrotestosteron
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
PCA	Prostatakarzinom (prostate carcinoma)
z.B.	zum Beispiel
Prävalenz	Anzahl aller zu einem bestimmten Zeitpunkt an einer bestimmten Krankheit erkrankten Personen
Inzidenz	Anzahl an Neuerkrankungen in einem bestimmten Zeitraum
Mortalität	Anzahl aller an einer bestimmten Krankheit in einem bestimmten Zeitraum verstorbenen Personen
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
vs.	versus
DRU	Digital rektale Untersuchung
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
WHO	World Health Organisation
SWOP	Prostate Cancer Research Foundation
TRUS	Transrektaler Ultraschall
ASAP	atypical small acinar proliferation/atypisches kleinazinäres PCA
HGPIN	high grade prostatic intraepitheliale Neoplasie
MRT	Magnetresonanztomographie
mpMRT	multiparametrische Magnetresonanztomographie
PIRADS	Prostate Imaging Reporting and Data System
TNM	T=Tumor, N=Lymphknoten/Node, M=Metastasen
UICC	Union internationale contre le cancer
Sensitivität	prozentuelle Erfassung der tatsächlich Erkrankten (richtig Positive)
Spezifität	prozentuelle Erfassung der tatsächlich Gesunden (richtig Negative)
PET/CT	Positronen-Emissions-Computertomographie
SPECT	Single-Positronen-Emissions-Computertomographie

AS	Active Surveillance
WW	Watchful Waiting
RPE	radikale Prostatektomie
EAU	European Association of Urology
TURP	transurethrale Prostataresektion
PIVOT	Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial
SPCG-4	Scandinavian Prostate Cancer Group Number 4
RARP	Roboter-assistierte radikale Prostatektomie
NIHR	National Institute for Health Research
RT	Radiotherapie (Strahlentherapie)
LDR	Low-dose Radiotherapie
HDR	High-dose Radiotherapie
Gy	Gray
3D	dreidimensional
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie
IGRT	Bildgesteuerte/image-guided Radiotherapie
MLC	Multileaf-Kollimator
neoadjuvant	vor einer Therapie beginnend
adjuvant	direkt im Anschluss an eine Therapie folgend
HT	hormonablative Therapie
LHRH	luteinizing hormone-releasing hormone
LH	luteinisierendes Hormon
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
MAB	maximale Androgenblockade
CYP 17	Cytochrom P 450 17-alpha Hydroxylase/17,20 Lyase
VEGF	vascular endothelial growth factor
SWOG 99-16	Southwest Oncology Group 9916
BCR	biochemisches Rezidiv
ASTRO	American Society of Therapeutic Radiology and Oncology
HIFU	high- intensity focused ultrasound
ÖGRO	Österreichische Gesellschaft für Radioonkologie
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
GTV	gross tumor volume
CTV	clinical target volume

PTV	planning target volume
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
HR	Hazard Ratio
CI	Konfidenzintervall

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Anatomische Lage der Prostata	2
Abbildung 2:	Inzidenz Prostatakarzinom, Europa 2012	6
Abbildung 3:	Mortalität Prostatakarzinom, Europa 2012	6
Abbildung 4:	Prostatakarzinom – Inzidenz und Mortalität in Österreich	7
Abbildung 5:	Entnahmeschema – transrektale Prostatabiopsie	14
Abbildung 6:	Gleasonpattern	20
Abbildung 7:	Krebsforschungszentrum Berlin 1917	44
Abbildung 8:	Linearbeschleuniger damals	44
Abbildung 9:	Linearbeschleuniger heute	44
Abbildung 10:	PSA-Rezidivfreies Überleben nach adjuvanter versus Salvage-RT	58
Abbildung 11:	PSA-Rezidivfreies Überleben nach Salvage-RT, Vergleich Subgruppen	59
Abbildung 12:	Metastasenfreies Überleben nach adjuvanter versus Salvage-RT	61
Abbildung 13:	Metastasenfreies Überleben nach Salvage-RT, Vergleich Subgruppen	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Relation zwischen PSA-Wert und PCA-Vorkommen	12
Tabelle 2: Indikationen für eine wiederholte Biopsie	14
Tabelle 3: Tumorklassifikation Prostatakarzinom, UICC 2010	17
Tabelle 4: TNM-Stadieneinteilung Prostatakarzinom, UICC 2010	18
Tabelle 5: Histopathologisches Grading	19
Tabelle 6: Risikogruppen	21
Tabelle 7 : Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie	37
Tabelle 8: RTOG/EORTC - Akute Nebenwirkungen im Beckenbereich	50
Tabelle 9: RTOG/EORTC - Chronische Nebenwirkungen im Beckenbereich	50
Tabelle 10: Indikation zur RT	53
Tabelle 11: Patientencharakteristika	53
Tabelle 12: Nachsorgezeit	56
Tabelle 13: Ereignisse nach RT	56
Tabelle 14: PSA-Rezidivfreies Überleben nach RT, adjuvant vs. salvage	57
Tabelle 15: PSA-Rezidivfreies Überleben nach RT, Salvage-Subgruppen	59
Tabelle 16: Metastasenfreies Überleben nach adjuvanter und Salvage-RT	60
Tabelle 17: Metastasenfreies Überleben nach Salvage-RT, Subgruppen	62
Tabelle 18: Signifikante Parameter für PSA-Rezidiv nach Salvage-RT, univariate Analyse	63
Tabelle 19: Signifikante Parameter für PSA-Rezidiv nach Salvage-RT, multivariate Analyse	64
Tabelle 20: Signifikante Parameter für Metastasen nach Salvage-RT, univariate Analyse	65
Tabelle 21: Signifikante Parameter für Metastasen nach Salvage-RT, multivariate Analyse	65
Tabelle 22: Univariate Analyse für PSA-Rezidiv nach adjuvanter RT, Samenblasen	66
Tabelle 23: EORTC/RTOG Akut- und Spättoxizitäten, adjuvante vs. Salvage-RT	67

I. EINLEITUNG

1. PROSTATAKARZINOM

1.1 ALLGEMEINES

Die Prostata ist ein Organ, dessen physiologische Funktion und Aufgabe dem Großteil der Bevölkerung weitgehend immer noch unbekannt ist. Sie wird hauptsächlich mit ihren pathologischen Entartungen in Verbindung gebracht, wie z.B. der jedermann und jederfrau geläufigen Prostatahyperplasie, welche zwar etwas uncharmant, aber rein ätiologisch betrachtet wohl zu Recht als „Altherrenkrankheit“ bezeichnet wird. Im Gegensatz zur benignen Prostatahyperplasie fällt die weitaus schwerwiegendere, maligne Variante der Prostataerkrankungen glücklicherweise noch nicht unter den Begriff der sogenannten „Volkskrankheiten“, allerdings nimmt auch der Bekanntheitsgrad des Prostatakarzinoms aufgrund der weltweit steigenden Neuerkrankungen immer mehr zu und hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung im Bereich der Forschung und in weiterer Folge in der Erarbeitung von neuen Therapieansätzen gewonnen.

1.2 FUNKTION DER PROSTATA

Das von einer Kapsel umgebene, drüsenreiche Gewebe der Prostata (Vorsteherdrüse) verleiht ihr das typische, häufig als kastanienförmig beschriebene Aussehen. Sie besitzt einen Durchmesser von etwa 3-4 cm und ist fest zwischen Harnblase, Rektum und Diaphragma urogenitale eingebettet. In den vielen einzelnen Drüsen (30-50 an der Zahl) wird ein dünnflüssiges Sekret gebildet, welches bei der Ejakulation in die von der Prostata umhüllten Harnröhre abgegeben wird und den Spermien ihre Beweglichkeit und die Fähigkeit zur Befruchtung verleiht. Das Sekret macht etwa ein Viertel der gesamten Samenflüssigkeit aus und liegt mit einem pH-Wert von 6,4 im leicht sauren Bereich.[1,2]

Eine weitere wichtige Aufgabe der Prostata liegt in der Umschaltung zwischen Miktions- und Ejakulationsfunktion, bei der durch spezielle parasympathisch oder sympathisch gesteuerte Kontraktionsvorgänge verhindert wird, dass während der Miktion Prostatasekret in den Harn bzw. retrograd in die Harnblase und umgekehrt Harn in die Samenflüssigkeit bzw. die Drüsengänge gelangt.[2]

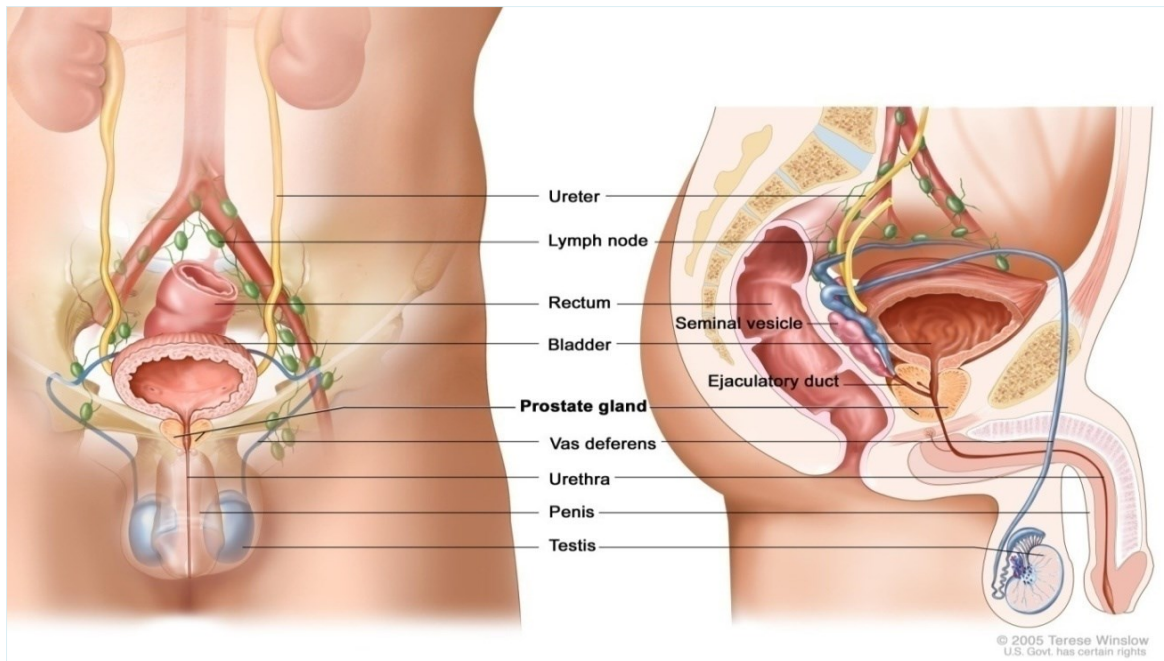


Abbildung 1: Anatomische Lage der Prostata [7]¹

Zudem ist die Prostata einer der vielen Produktionsorte der Isoenzyme 5-alpha-Reduktase Typ II und III. Diese sind für die Umwandlung des Hormons Testosteron in seine biologisch wirksamere Form das Dihydrotestosteron (DHT) notwendig. DHT ist ein Tumorpromotor, der das Wachstum von Prostatakarzinomen fördert.[3,4,5,6] Der Einsatz von 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren, wie zum Beispiel Finasterid, als Präventionsmaßnahme zur Senkung des Prostatakarzinomrisikos ist ein umstrittenes Thema. Im Leitlinienprogramm der deutschen Krebsgesellschaft (DKG) ist nachzulesen, dass durch die prophylaktische Verabreichung von 5-alpha-Reduktase-Hemmern weniger Prostatakarzinome und präkanzeröse Läsionen nachgewiesen werden sowie eine

¹ Mit freundlicher Genehmigung von Terese Winslow und dem National Cancer Institute

Absenkung des PSA-Wertes stattfindet, dies allerdings keinen Einfluss auf die tumorspezifische Sterberate und auf die Gesamtmortalität ausübt. 5-alpha-Reduktase-Inhibitoren sind sowohl in Deutschland als auch in Österreich nicht als Präventionsmedikation für das Prostatakarzinom zugelassen.[8]

1.3 ÄTIOLOGIE/RISIKOFAKTOREN

Die genauen Entstehungsmechanismen des Prostatakarzinoms (PCA) sind bis dato auch nach jahrzehntelanger Grundlagenforschung immer noch nicht entschlüsselt. Als Hauptrisikofaktor gilt nach wie vor das Alter. Aber auch molekulare Veränderungen stehen seit jeher im Fokus der Forschung. So spielt die familiäre Vorbelastung zweifellos eine entscheidende Rolle für das Erkrankungsrisiko. Hierbei darf allerdings nicht ausschließlich das genetische Vererbungsgut als Entstehungsursache herangezogen werden, sondern es muss auf gemeinsame äußere Einflussfaktoren der betroffenen Personen geachtet werden. In der Literatur wird zwischen dem familiären und dem hereditären Prostatakarzinom unterschieden. Ein familiäres Prostatakarzinom liegt vor, wenn es bei mindestens zwei verwandten Männern ersten Grades (z.B. Vater und Bruder) auftritt oder nur ein Verwandter ersten Grades und mindestens zwei verwandte Männer zweiten Grades, zu denen Großväter, Onkel und Neffen zählen, betroffen sind. Erkrankten drei oder mehr Angehörige ersten Grades, drei Generationen hintereinander oder zwei Geschwister unter 55 Jahren spricht man von einem hereditären Prostatakarzinom, welches als Subgruppe der familiären Prostatakarzinome definiert wird.[9]

In einer Übersichtsarbeit von Bratt O. (2002) konnte gezeigt werden, dass dominant vererbte Genmutationen bis zu 10% aller Prostatakarzinome ausmachen und davon 30 - 40% die Entwicklung eines Early-Onset-Karzinoms vor dem 55. Lebensjahr auslösen. Deutlich hervorgehoben wird die Erkenntnis, dass nicht ein bestimmtes „Prostata-Gen“, sondern mehrere Genloci in Kombination mit multifaktoriellen Umwelteinflüssen als Erkrankungstrigger fungieren.[10]

An der Entstehung des PCA ist eine Vielzahl von **genetischen Faktoren** beteiligt. Das Ziel einer aktuellen retrospektiven Studie von Lo Iacono et al. war es, die häufigsten Genvariationen in lokalisierten und lokal fortgeschrittenen PCAs nach einer Prostatektomie festzustellen. Die Proben wurden aus dem Operationsmaterial von 30 High- und 30 Low-Intermediate-risk-Patienten entnommen und auf 50 karzinomassoziierte Gene untersucht. Das Ergebnis bestätigte das Vorkommen von multiplen Genvariationen in den untersuchten Präparaten. In 78% der Tumore konnte eine Mutation des TP53-Gens identifiziert werden, was somit die häufigste genetische Veränderung in den Untersuchungspräparaten war. Anhand der Häufigkeitsverteilung zwischen High-risk und Intermediate-risk-Patienten zogen die ForscherInnen außerdem Schlüsse auf die Progression und Aggressivität der Tumorentwicklung, weisen aber gleichzeitig darauf hin, dass diesbezüglich noch viel Forschungsbedarf vorhanden ist.[11]

Weitere Ursachen sind **hormonelle Faktoren**. Die Tatsache, dass Androgene eine entscheidende Rolle in Bezug auf das Tumorstadium spielen, lässt sich dadurch bestätigen, dass sich bei Eunuchen („präpubertäre Kastration“) kein Prostatakarzinom entwickelt. In der Therapie sind die Androgenrezeptoren von wichtiger Bedeutung, es kann eine deutliche Verlangsamung oder ein gänzlicher Wachstumsstopp durch die antiandrogene Therapie („medikamentöse Kastration“) erzielt werden. Ob die Androgene selbst allerdings tumorinduzierend wirken oder lediglich eine Promotor-Funktion einnehmen, ist noch nicht geklärt.[6]

Chronische Prostatitis und sexuell übertragbare **Infektionskrankheiten** werden zwar zu den Risiken gezählt, die Datenlage ist jedoch auch hier nicht schlüssig. Die benigne **Prostatahyperplasie** kann ebenso in keinen kausalen Zusammenhang mit der Tumorentwicklung gebracht werden.[3,6,8]

In Bezug auf die **Ernährung** und **sozioökonomische Faktoren** gelten allgemein gültige Annahmen, welche generell mit der Entstehung von Tumorerkrankungen in Verbindung gebracht werden.[8] Spezifische diätische Einflüsse, wie beispielweise der vermehrte Verzehr von Kürbiskernen, konnten bislang nicht wissenschaftlich belegt werden. Auch für die vielfach diskutierte Zufuhr von Vitamin D oder

verschiedenen Spurenelementen und Mineralstoffen ist die Datenlage eher widersprüchlich als beweisführend.

Aufgrund der fehlenden Kenntnis über die genauen Entstehungsmechanismen des PCA sind konkrete Maßnahmen zur Risikominimierung schwer einzugrenzen und basieren auf allgemeinen Richtlinien der Krebsprävention. Gemeinsamer Grundsatz aller Leitlinien und Empfehlungen ist die Erlangung einer sowohl physisch als auch psychosozial gesunden Lebensweise und beruht auf einem ganzheitlichen Gesundheitskonzept, das den Keim sprichwörtlich in seinem Ursprung erstickt.[8]

Durchaus erwiesen ist, dass die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Rasse das Risiko, an einem PCA zu erkranken, beeinflusst, wie man an nachfolgenden epidemiologischen Verteilungsströmen erkennen kann.

1.4 EPIDEMIOLOGIE

Das PCA ist nach aktuellsten Auswertungen mit einer Prävalenz von 56.883 Erkrankten (23% aller Krebserkrankungen) nach wie vor der mit Abstand häufigste maligne Tumor des Mannes in Österreich. Im Jahr 2012 lag die Zahl der Neuerkrankungen laut Statistik Austria bei insgesamt 4.532 Männern, 1.116 starben an den Folgen des PCA. Das Alter bei Diagnosestellung liegt durchschnittlich bei rund 70 Jahren. Vor dem 45. Lebensjahr tritt das PCA nur selten in Erscheinung, wobei die Häufigkeit ab dem 50. Lebensjahr stark ansteigt und im 6. und 7. Lebensjahrzehnt ihren Gipfel erreicht.[12]

Im Europavergleich kann ein Nord-Süd- sowie West-Ost-Gefälle beobachtet werden. Die nördlichen Industriestaaten weisen eine besonders hohe Inzidenzrate (Norwegen 193/100.000, Österreich 64/100.000, Albanien 25/100.000) des Prostatakarzinoms auf. Die Mortalität lässt sich nicht an denselben geographischen Kriterien festmachen, sondern steht augenscheinlich in Korrelation mit den wirtschaftlichen Verhältnissen eines Landes. Bei der Anzahl der Neuerkrankungen kann man in weiterführender Überlegung ein genau umgekehrtes Phänomen, sprich eine Zunahme der Inzidenzrate bei wirtschaftlich

stabileren Ländern, erkennen, wodurch im Forschungsbereich eine gezielte Auseinandersetzung mit den Entstehungs- und Risikofaktoren sowie deren Präventionsmaßnahmen ins Augenmerk gefasst werden muss. Auffallend ist, dass Slowenien in diesem geographischen Verteilungsmuster eine hervorstechend hohe Rate sowohl in Bezug auf die Inzidenz als auch die Mortalität aufweist und somit eine unerwartet hohe Platzierung auf Europaebene einnimmt.[13]

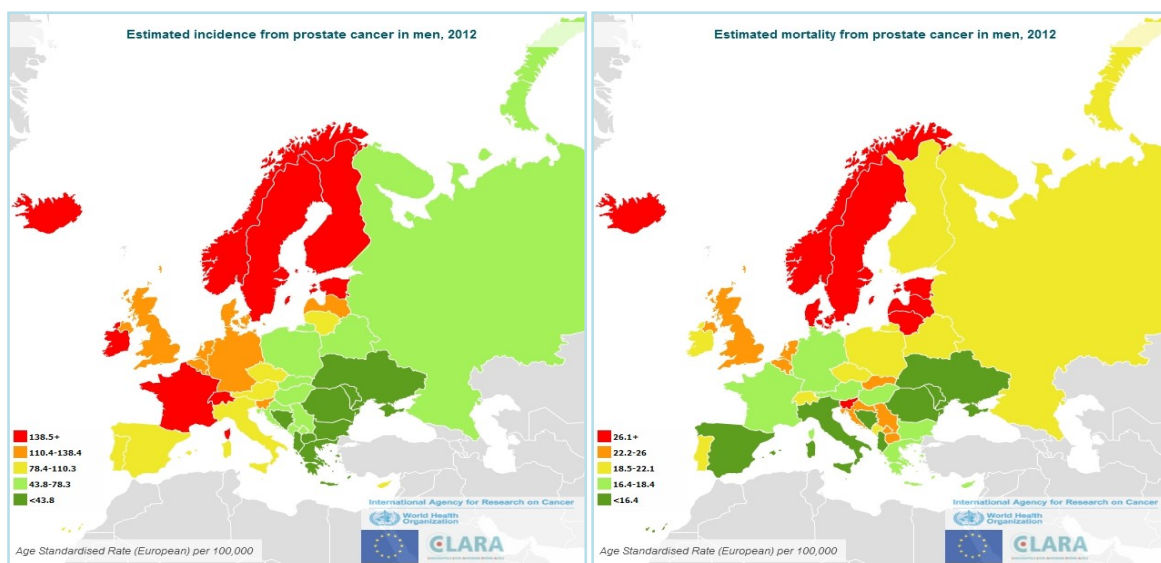


Abbildung 2: Inzidenz Prostatakarzinom, Europa 2012 [13]

Abbildung 3: Mortalität Prostatakarzinom, Europa 2012 [13]

Auch im weltweiten Vergleich ist das PCA der häufigste Tumor des Mannes. Auf die steigende Inzidenzrate bezogen, ist abgesehen von einigen Ausnahmen ebenfalls ein klarer Trend in Richtung entwickelte Industriestaaten zu erkennen. Dies ist zu einem großen Teil auf die routinemäßig durchgeführte PSA-Diagnostik in diesen Ländern zurückzuführen, die einen wesentlich höheren Effekt auf die Inzidenz, nicht aber auf die Mortalität hat. Besonders auffallend ist die hohe Neuerkrankungs- und Mortalitätsrate von afro-amerikanischen Männern in Nordamerika (altersstandardisierte Inzidenzrate pro 100.000 weiße vs. afro-amerikanische Männer: 133 vs. 220, Mortalität: 21 vs. 50 [14]) sowie in vorwiegend dunkelhäutigen weniger entwickelten Regionen wie der Karibik und Süd-Amerika, auch in Afrika südlich der Sahara sind im Vergleich zum Norden

relativ hohe Raten zu beobachten, während Asien (sowie asiatische Bevölkerungsgruppen) die niedrigsten Erkrankungszahlen weltweit aufweist und somit das Schlusslicht in der Prostatakarzinomtabelle bildet.[15]

Das in einigen Autopsiestudien beschriebene latente Prostatakarzinom, welches zufällig bei über 40% aller 60 bis 70-jährigen gefunden und nicht in die statistische Auswertung mit eingeschlossen wird, lässt eine Dunkelziffer von nicht erfassten PCAs und folglich eine deutliche Zunahme der tatsächlichen Prävalenz vermuten. Das latente Prostatakarzinom wurde bisher gesondert als eigene Tumorgruppe angeführt. Von dieser Zuordnung und dem Begriff „latent“ sollte man sich nach neueren Erkenntnissen distanzieren, da das Prostatakarzinom vor allem im Anfangsstadium sehr langsam wächst und dahingehend als frühe Erscheinungsform des manifesten Karzinoms anzusehen ist.[6]

Anhand einer von Statistik Austria publizierten Grafik lässt sich erörtern, dass die altersstandardisierte Inzidenz- und Mortalitätsrate in Österreich seit 2003 stark rückläufig ist.[12]

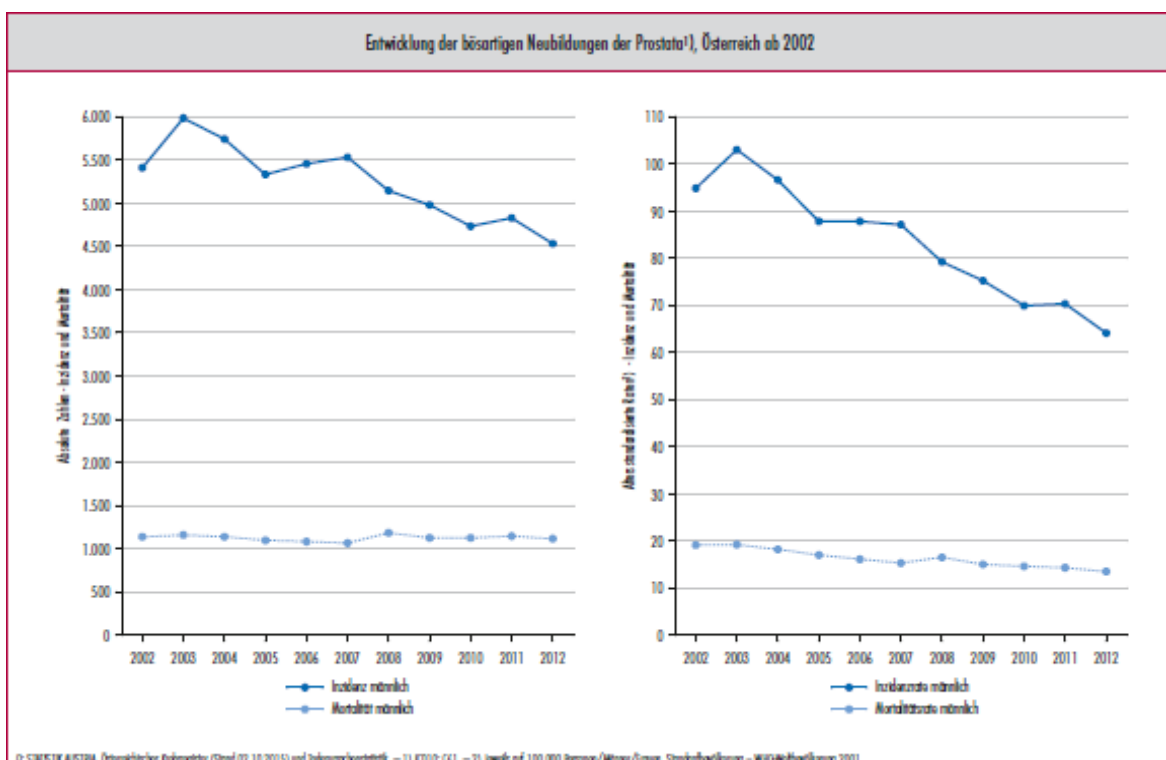


Abbildung 4: Prostatakarzinom - Inzidenz und Mortalität in Österreich [12]

1.5 KLINISCHE SYMPTOME

Die Frühphase des Prostatakarzinoms verläuft meist asymptomatisch. Mit zunehmender Tumorgröße und fortschreitendem Stadium treten aufgrund der anatomischen Nähe zur Harnblase und des Harnleiters vorwiegend Miktionsbeschwerden in Form folgender Symptome auf: [16]

- Pollakisurie (häufiges Wasserlassen in kleinen Mengen)
- Nykturie (nächtlicher Harndrang)
- abgeschwächter Harnstrahl
- Dysurie (Schmerzen beim Wasserlassen)
- evtl. Hämaturie (Nachweis von roten Blutkörperchen im Harn)
- evtl. Hämospemie (Blutbeimengung in der Samenflüssigkeit)

Bei Tumorprogression und Kompression benachbarter Organe sind folgende Symptome zu erwarten: [16]

- Lumbalgie (Kreuzschmerzen)
- Ischialgie (Ischiasschmerzen)
- Defäkationsschmerzen (Schmerzen beim Stuhlgang)
- Hydronephrose (Erweiterung des Nierenbeckens durch Harnrückstau)
- postrenales Nierenversagen
- Lymphödeme der unteren Extremitäten und des Genitals

Ist der Tumor bereits metastasiert, so ist die klinische Präsentation je nach Metastasierungsort auf das entsprechende Organ zurückzuführen und geht oft mit der sogenannten B-Symptomatik wie Gewichtsverlust, Fieber und Nachtschweiß einher. Häufigster peripherer Metastasierungsort ist das Skelettsystem, was der Auslöser für die damit assoziierten Knochenschmerzen ist.[16]

1.6 DIAGNOSTIK

1.6.1 Früherkennung/Screening

Zur Früherkennung des PCA kommen derzeit drei Methoden zur Anwendung, die digital rektale Untersuchung (DRU), die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) im Blutserum und die Ultraschall-gesteuerte Nadelbiopsie. Man unterscheidet zwei Formen des Screenings, einerseits das sogenannte systematische Screening, bei dem die asymptomatische Risikogruppe einer Bevölkerung von einer bestimmten Gesundheitsinstitution zu einer Früherkennungsuntersuchung eingeladen wird und andererseits das opportunistische Screening, bei dem der ebenfalls asymptomatische Patient selbst oder der/die behandelnde Hausarzt/-ärztin eine Untersuchung veranlasst. Das Ziel jedes Screenings ist die Senkung der krankheitsspezifischen Mortalität sowie eine möglichst lange Erhaltung der Lebensqualität.[8,17,18]

Aufgrund der fehlenden Evidenz von signifikanten Effekten auf die Senkung der PCA-spezifischen sowie der Gesamtmortalität ist das Screening das meist diskutierte Thema in der Urologie und wird es wohl noch über einen längeren Zeitraum bleiben. Es wird in manchen Studien ein Rückgang von fortgeschrittenen Tumorstadien und der PCA-spezifischen Mortalität durch die Screening-Maßnahmen beobachtet, dennoch steht dem gegenüber die hohe Anzahl an Behandlungsschäden durch Überdiagnosen.[18,19,20]

Die widersprüchliche Datenlage führt zu einer ständigen Neuevaluierung der Empfehlungen und Guidelines. Die letzte Aktualisierung der DKG-Leitlinie empfiehlt eine Vorsorgeuntersuchung der Prostata ab dem 45. Lebensjahr bei Männern, deren voraussichtliche Lebenserwartung mindestens 10 Jahre beträgt bzw. ab dem 40. Lebensjahr, sofern diese ein erhöhtes Risiko für das PCA aufweisen.[8]

Fest steht, dass durch das Screening mehr Karzinome diagnostiziert werden, davon signifikant mehr lokalisierte und weniger fortgeschrittene PCAs. Dies trägt maßgeblich zu den erhöhten Inzidenzraten in Regionen bei, die vermehrt PCA-Screenings einsetzen.[18, 21]

Die Kontroverse entsteht aus der Überlegung, dass viele diagnostizierte Karzinome aufgrund ihrer langsamen Wachstumseigenschaften gar nicht symptomatisch in Erscheinung getreten wären und somit eine Therapie in vielen Fällen überflüssig ist.[8] In der ERSPC-Studie wird ersichtlich, dass in bis zu 50% der Fälle eine Überdiagnose vorkam.[18,22] Das Ergebnis einer schwedischen Studie zeigt, dass 293 Männer zum Screening eingeladen werden („number needed to invite“) und bei 12 der gescreenten Männer ein PCA diagnostiziert werden muss („number needed to diagnose“), um 1 Todesfall zu verhindern.[23]

Zu den Risiken der Überdiagnose und Übertherapie zählen laut Illic et al. Komplikationen wie Hämatome und leichtere therapiebedingte Läsionen, Blutungen, kurzfristige Angstzustände und Schmerzen sowie schwerwiegende Infektionen, Pneumonien, Blutungen mit Transfusionsnotwendigkeit, erektile Dysfunktionen und Harninkontinenz.[18]

Bildgebende Verfahren wie z.B. die transrektale Ultraschall-Untersuchung haben sich nicht durchgesetzt.[24,25]

Digital rektale Untersuchung (DRU)

Die DRU ist das kostengünstigste und am einfachsten durchzuführende Screening-Verfahren in der Prostata-Vorsorge, trotzdem ist sie als alleinige PCA-Screening-Methode nicht anerkannt. KritikerInnen sind der Ansicht sie gänzlich aus dem Screening-Programm zu streichen, da die Sensitivität der PSA-Bestimmung deutlich höher ist. Der bevorzugte Entstehungsort der meisten PCAs ist die periphere Zone, dadurch können diese bereits ab einem Volumen von $\geq 0,2$ ml getastet werden. Die Konsistenz des Prostatakarzinoms kann als derb-elastisch beschrieben werden. PCAs, die durch die DRU alleine diagnostiziert werden (etwa 14-18%), werden mit einem erhöhten Gleason-Score assoziiert und sind in 20% der Fälle bereits organüberschreitend. Mit der PSA-Bestimmung kann ein PCA bereits ab einem früheren Zeitpunkt entdeckt werden als mittels DRU. [17,26,27]

PSA-Bestimmung

Das Prostata-spezifische-Antigen (PSA) wurde erstmalig 1970 vom amerikanischen Pathologen Dr. Richard J. Albin entdeckt und ist ein Enzym, das in den Prostatadrüsen produziert wird. Im Speziellen ist dieses Glykoprotein für die Verflüssigung des Ejakulats verantwortlich.[6,28,29] Das PSA ist in erster Linie, wie bereits am Namen erkennbar, ein organbezogener und nicht karzinom-spezifischer Marker, der dennoch eine wichtige Rolle als Tumorprädiaktor einnimmt. Erhöhte PSA-Werte können, müssen aber nicht, auf ein PCA hinweisen. Sie können durch ein erhöhtes Prostata-volumen (bei benigner Prostata-hyperplasie), durch entzündliche Erkrankungen der Prostata, aber auch bei Harnverhalt und traumatischen Einwirkungen (Operation, Biopsie) etc. beeinflusst sein. Jede PSA-Bestimmung sollte vor der DRU durchgeführt werden, da eine mechanische Stimulation der Prostata zu erhöhten PSA-Werten und somit zu einem falsch-positiven Ergebnis führen kann.[17,29,30]

Als Screening-Methode kam die PSA-Bestimmung erstmals Anfang der 90er Jahre zum Einsatz und ist bis heute Goldstandard der Früherkennungs-Diagnostik.[31] Die Untersuchung erfolgt mittels venöser Blutabnahme. Der PSA-Wert wird durch Labortests aus dem Blutserum bestimmt und ist derzeit im Vergleich zu allen anderen Screening-Verfahren der sicherste Richtwert für die Früherkennung des PCA.[18,32] Schnelltest-Streifen gelten als unzuverlässig.[8,33]

Der Grenzwert für eine diagnostische Prostatabiopsie ist mit 4 ng/ml festgelegt.[8,34,35] Durch die unterschiedliche Kalibrierung von Messverfahren kann es zu Abweichungen der Messergebnisse kommen. Proben, die durch Kalibrierung nach internationalem WHO-Standard ermittelt werden, erreichen bereits bei einer 20% niedrigeren PSA-Konzentration dieselbe Spezifität und Sensitivität wie identische Proben, die durch Hybritech-Kalibrierung erfasst werden (WHO-Standard: 3,2 ng/ml, Hybritech: 4 ng/ml). Da es auch bei einheitlicher Kalibrierung verschiedener Messverfahren zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen kann, ist eine Festlegung eines individuellen Referenzbereiches für jedes einzelne Messsystem ratsam. In der Verlaufskontrolle ist darauf zu achten, dass die PSA-Bestimmungen möglichst vom gleichen Labor durchgeführt werden, um

Abweichungen der Messwerte durch unterschiedliche Messtechniken zu vermeiden.[8]

Ursprünglich wurde das PSA ausschließlich als brauchbarer Marker für die Einschätzung von Therapieerfolg und Verlauf eingestuft. Nach der Veröffentlichung mehrerer wissenschaftlicher Arbeiten, in denen die Indikation zur Biopsie auf Basis des PSA-Tests gestellt wurde, entwickelte sich rasch ein neues Screening-Konzept, welches die PSA-Bestimmung in den Mittelpunkt der Früherkennung stellte. Diese neu gewonnene Erkenntnis über das „Allround“-Potential des PSA führte zu weltweiter Anerkennung und verhalf ihm rapide zum Sprung an die Spitze der PCA-Diagnostik.[34,35,36,37]

Die Wahrscheinlichkeit, an einem PCA zu erkranken, steigt kontinuierlich mit zunehmendem Anstieg des PSA-Wertes.[34] Demzufolge kann keine klare Grenze zwischen physiologischem und pathologischem PSA gezogen werden. Referenzbereiche können auf einen prostataspezifischen Prozess hinweisen, aber keine sichere Aussage über die Dignität und die Entität der Erkrankung liefern.

In Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der von Thomson et al. ermittelten Relationen zwischen dem PSA-Wert und dem damit verbundenen Risiko für das Auftreten eines PCA oder high grade PCA zu sehen.

Tabelle 1: Relation zwischen PSA-Wert und PCA-Vorkommen [34]

PSA Wert (ng/ml)	Männer mit PCA	Männer mit high grade PCA (Gleason Score \geq 7)
$\leq 0,5$	6,6 %	0,8 %
0,6 – 1,0	10,1 %	1,0 %
1,1 – 2,0	17,0 %	2,0 %
2,1 – 3,0	23,9 %	4,6 %
3,1 – 4,0	26,9 %	6,7 %

Trotz aller Kontroversen sind sich die AutorInnen weitgehend einig, dass ein zielführendes Screening und die Entscheidung zur Biopsie nur nach präziser, individueller Fall-Abwägung und unter Einbeziehung beider Testverfahren (PSA-Bestimmung und DRU) getroffen werden sollte.[29,32,38] Als weitere mit einzuschließende Faktoren werden von Greene et al. das Verhältnis zwischen freiem und Gesamt-PSA-Wert, das Patientenalter, die Geschwindigkeit des PSA-Anstiegs, die Familienanamnese und die ethnische Herkunft des Patienten genannt.[29] In einer der ersten großen Vergleichsstudien zur Effizienz der DRU und PSA-Bestimmung beschreiben Catalona et al. ein Outcome von 3,2% Tumorentdeckungen durch DRU alleine, 4,2% durch PSA-Bestimmung alleine und 5,8% durch die Kombination beider Verfahren.[38]

Stanzbiopsie

Eine Prostata-Biopsie wird zur Sicherung der Diagnose veranlasst, wenn ein auffälliger PSA-Wert und/oder ein karzinomverdächtiger Tastbefund der DRU vorliegt. Um unnötige Biopsien zu vermeiden kann die Indikation durch zusätzliche Faktoren (Alter, Prostatavolumen, Komorbiditäten etc.) bestimmt werden.[17,39] Dieser operative Eingriff erfolgt entweder stationär oder ambulant und wird in der Regel in Lokalanästhesie durchgeführt.[8,40] Die wiederholte Nachmessung bei verdächtigem PSA-Wert sollte nach einigen Wochen oder je nach Höhe des PSA-Wertes in längerfristiger Verlaufsbeobachtung erfolgen. Um eventuelle Fluktuationen innerhalb der Messwerte ausschließen zu können, wird empfohlen, jede Messung vom selben Labor unter identischen Voraussetzungen und der Verwendung desselben Testverfahrens durchführen zu lassen.[8,17,41,42] Die Prostate Cancer Research Foundation Rotterdam hat in Kooperation mit der ERSPC fünf Risikokalkulatoren entwickelt, die in der Praxis eine Hilfestellung für die Risikoeinschätzung bieten und die Entscheidung einer Zuweisung zur diagnostischen Prostatabiopsie erleichtern können.[41,43]

Die Ultraschall-gesteuerte (TRUS) Stanzbiopsie kann entweder transrektal oder transperineal ausgeführt werden, dennoch wird der transperineale Zugang trotz gleichwertiger Ergebnisse in der Tumordetektion wegen der benötigten Spinalanästhesie und den damit verbundenen Risiken von wenigen UrologInnen

angewandt.[44,45] Standardmäßig werden bei der Prostatabiopsie 10-12 Gewebeproben entnommen. Die Entnahme von mehr als 12 Stanzzyindern ergab, wie in einem Review von Eichler et al. nachzulesen ist, keine signifikante Zunahme von entdeckten Karzinomen, während die Entnahme von nur 6 Gewebszylindern einen deutlichen Rückgang an erfassten PCAs zur Folge hatte.[8,46] Es wurden verschiedene Schemata entwickelt, welche durch festgelegte Entnahme-Areale eine maximale Erfassung von Karzinomen versprechen. Die gewonnenen Proben sollten optimalerweise aus dem lateral peripheren und dem mittleren peripheren Bereich sowie der transitionalen Zone der Basis, der Mittelzone und dem Apex stammen (siehe Abbildung 4).[8,46,47] Prophylaktische Antibiotikagabe vor der Biopsie reduziert nachweislich das Auftreten von infektiösen Komplikationen.[48]

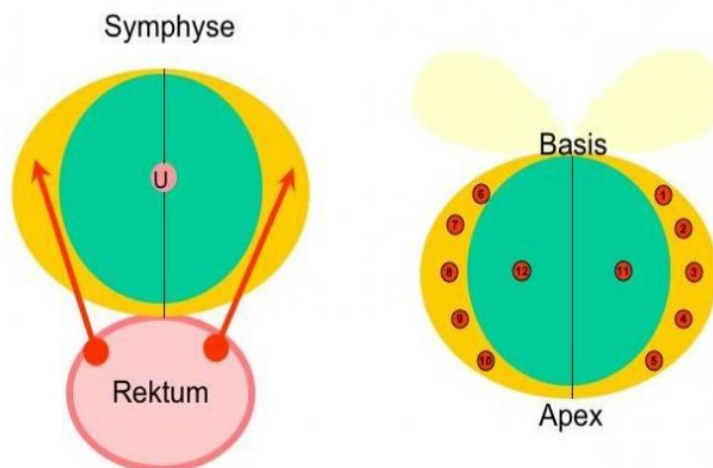


Abbildung 5: Entnahmeschema - transrektale Prostatabiopsie (periphere Zone: 10 Zylinder, Transitionalzone: 2 Zylinder) [49]

Tabelle 2: Indikationen für eine wiederholte Biopsie [8,17,50]

- Atypische kleinazinäre Proliferation/atypical small acinar proliferation (ASAP)
- ausgedehnte High-Grade-PIN (multifokale, in mehreren Gewebeproben vorkommende prostatistische intraepitheliale Neoplasie)
- verdächtiger PSA-Wert (steigend oder persistierend)
- karzinomverdächtiger Tastbefund der DRU

Die AutorInnen früherer Studien beschreiben ein hohes Karzinom-Risiko für die ASAP sowie die High-Grade-PIN (HGPIN) und plädieren für eine Wiederholung der Biopsie bei Vorliegen der präkanzerösen Veränderungen.[51,52,53] So wurden 1995 bei einer retrospektiven Studie von Davidson et al. 35% der Adenokarzinome in der Wiederholungsbiopsie bei Patienten mit initialem HGPIN gefunden.[51] Untersuchungen von Iczkowski et al. ergaben eine Detektionsrate von 42% in der wiederholten Biopsie bei Patienten mit initialem ASAP.[52] Durch die höhere Anzahl von Probenentnahmen bei den Erstbiopsien (anstatt den ursprünglichen 6-Zylindern) sinkt die Rate von erfassten PCAs bei Rebiopsien.[54,55] Epstein und Herawi konnten in ihrem Review 2006 keine wesentlich höhere PCA-Rate für HGPIN feststellen, während Netto und Epstein in einem retrospektiven Vergleich aus dem selben Jahr über ein PCA-Risiko von 39% bei HGPIN berichteten.[55,56]

Eine immer mehr an Bedeutung gewinnende Methode der PCA-Diagnostik ist die Magnetresonanztomographie (MRT). Die multiparametrische Magnetresonanztomographie (mpMRT) setzt sich aus anatomischen (T1- und T2-Gewichtungen) und funktionalen (dynamische Kontrastmittel-verstärkte MRT, MR Spektroskopie, diffusionsgewichtete MRT) Sequenzen zusammen, deren Kombination zu einer verbesserten Karzinom-Erfassung führt. Eine strukturierte Einteilung der in der MRT erfassten PCAs wird durch das internationale Scoring-System (PIRADS) ermöglicht.[57,58] Das klinische Einsatzgebiet der mpMRT im Screening- und primärdiagnostischen Bereich umfasst hauptsächlich die Abklärung von negativen Biopsie-Befunden trotz erhöhten PSA-Werten. Die bildgebenden Befunde der mpMRT können als ausschlaggebender Prognosefaktor bei der Determinierung einer wiederholten Biopsie fungieren. Als Diagnosemethode der ersten Wahl vor einer Erstbiopsie hat sich die mpMRT nicht bewährt.[8,17] Ein neuer Ansatz der bildgesteuerten Biopsie ist der Einsatz des MRT anstelle der bisher verwendeten Ultraschall-Sonde bei der transrektalen Biopsie (TRUS-Biopsie). Die Kritik an der TRUS-Biopsie besteht in einer zu geringen Erfassung von klinisch signifikanten Tumoren gegenüber einer übermäßigen Erfassung von nicht signifikanten Tumoren. Mit Hilfe der MRT-gesteuerten Biopsie soll eine größere Genauigkeit in der Probengewinnung erzielt werden. Schoots et al. konnten in ihrem Review zwischen TRUS- und MRT-Biopsie keinen Unterschied in der Gesamtzahl von

erfassten PCAs feststellen, sehr wohl aber zeigte die MRT-Biopsie eine höhere Sensitivität für signifikante PCAs und reduzierte die Anzahl der Entdeckung von nicht signifikanten Tumoren. Auch hier zeigt sich, dass die MRT-Biopsie bessere Ergebnisse bei rebiopsierten Männern erzielt als bei Initialbiopsie.[59] Peltier et al. bestätigen aktuell diese Erkenntnis, allerdings fanden sie heraus, dass dies nur bei Patienten mit einer vergrößerten Prostata der Fall ist, sprich, es konnte nur bei Männern mit einem Prostatavolumen von mehr als 50 cm³ eine höhere Detektionsrate von signifikanten PCAs durch die MRT-gesteuerte Biopsie festgestellt werden.[60]

Die MRT-Diagnostik spielt auch eine wichtige Rolle in der Therapieplanung, so kann beispielsweise vor einer radikalen Prostatektomie oder Strahlentherapie Aufschluss über die Lokalisation und Ausbreitung des Tumors gewonnen werden.

Die mpMRT kann eine Biopsie zwar nicht ersetzen, jedoch einen wichtigen Beitrag zur Entscheidung über weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen leisten.

1.6.2 Pathologie und Stadieneinteilung

Makroskopisch imponiert das PCA durch derb-elastische, gelb-gräulich gefärbte Knoten, die meist gut abgegrenzt sind und zum Großteil in der androgenabhängigen, peripheren Zone entstehen. Je nach Fortschritt kann es unilateral oder bilateral vorkommen. Karzinome, die in der Übergangszone ihren Ursprung finden, werden meist bei der operativen Entfernung der benignen Prostatahyperplasie entdeckt. Sie werden als inzidente Prostatakarzinome bezeichnet und machen etwa 10% aller PCA-Fälle aus.[3,6] Das okkulte (verborgene) Prostatakarzinom bleibt trotz durchgeführter Untersuchungen unentdeckt und manifestiert sich erst durch bereits metastasierte Sekundärtumore.[61]

Nach erfolgter Biopsie, der operativen Entfernung der Prostata oder einer Autopsie kann anhand verschiedener Einteilungssysteme der Malignitätsgrad und das Stadium des PCA festgelegt werden.

Die Stadieneinteilung (**Staging**) des PCA erfolgt nach dem international gebräuchlichen TNM-System. Die TNM-Klassifizierung bildet neben dem Gleason-Scoring, der PSA-Messung und der Beurteilung chirurgischer Resektionsränder eine der 4 wichtigsten Säulen der Tumorprognostik.[3] Diese Einteilung beschreibt die klinische Tumorausbreitung.

Tabelle 3: Tumorklassifikation Prostatakarzinom, UICC 2010 [62]

Prostata	
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	kein Anhalt für Primärtumor
T1	klinisch nicht erkennbarer Tumor (weder tastbar noch in bildgebendem Verfahren sichtbar)
T1a	zufälliger histologischer Befund („inzidenten Karzinom“) in $\leq 5\%$ des resezierten Gewebes
T1b	zufälliger histologischer Befund („inzidenten Karzinom“) in $> 5\%$ des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. bei erhöhtem PSA)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
T2b	Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
T2c	Tumor befällt beide Lappen
T3	Kapseldurchbruch
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig) inkl. mikroskopisch nachweisbare Infiltration des Blasenhalses
T3b	Infiltration der Samenblase(n)
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere benachbarte Strukturen außer Samenblasen wie z.B. Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nichtregionäre Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation

Das Wachstum des PCA beginnt vorwiegend in den peripheren Zonen im Bereich des Apex und breitet sich dann in Richtung Zentrum aus. Es folgt ein Kapseldurchbruch, meist entlang von Perineuralscheiden, mit Ausdehnung in das umliegende Binde- und Fettgewebe und schlussendlich die Infiltration der Samenblasen und benachbarter Organe.[3,6,16]

Tabelle 4: TNM-Stadieneinteilung, UICC 2010 [8,62]

<i>Stadium I</i>	T1a, T2a	N0	M0	lokal begrenztes Stadium
<i>Stadium II</i>	T2b, T2c	N0	M0	lokal begrenztes Stadium
<i>Stadium III</i>	T3	N0	M0	fortgeschrittenes Stadium
<i>Stadium IV</i>	T4	N0	M0	fortgeschrittenes Stadium
	Jedes T	N1	M0	metastasiertes Stadium
	Jedes T	Jedes N	M1	metastasiertes Stadium

Histologie: Die Auskleidung der prostatistischen Drüsen (Azini) besteht aus einem kubischen Epithel, das von Bindegewebe (Stroma) umgeben ist. Aus diesem Drüsenepithel entwickelt sich das mit 98% am häufigsten vorkommende azinäre Adenokarzinom. Seltenerer Formen des PCA sind das muzinöse und duktales Adenokarzinom, das Übergangsepithelkarzinom (entsteht meist aus dem Urothel der Blase), neuroendokrine Tumore (gut differenziert = Karzinoid, schlecht differenziert = kleinzelliger Tumor) und Plattenepithelkarzinome, die allesamt, wie das Adenokarzinom auch, unter dem Begriff der epithelialen Tumore

zusammengefasst werden. Vereinzelt können auch Sarkome (Rhabdomyosarkome, Leiomyosarkome) vorkommen, die vom Stroma ausgehen und einen besonders aggressiven und schwer behandelbaren Verlauf aufweisen.[6,63]

Die histologische Bestimmung des Malignitätsgrades erfolgt mittels Biopsie- bzw. Operationsmaterial und wird als **Grading** bezeichnet.

Das von der WHO empfohlene **histopathologische Grading**-System bietet dafür die Möglichkeit einer einfachen Gesamteinteilung in hoch (G1), mäßig (G2) und schlecht (G3-4) differenziert.[62]

Tabelle 5: Histopathologisches Grading [16,62]

G1	einfache Drüsenstruktur, teilweise papillär, mit geringer Kernaplasie (Gleason 2-4)
G2	konfluierendes, kribriiformes Drüsenmuster mit mäßiger Kernaplasie (Gleason 5-6)
G3-4	kaum vorhandene oder abgebrochene Drüsenbildung mit ausgeprägter Kernaplasie (keine Drüsenbildung = undifferenziertes/anaplastisches Karzinom) (Gleason 7-10)

Aufgrund der hohen Variabilität der Wachstumsstruktur von azinären Karzinomen und der damit verbundenen Erschwerung eines einheitlichen Differenzierungsschemas hat sich derzeit das histologische **Gleason-Grading** durchgesetzt. Mit zunehmender Größe des Tumors steigt auch dessen Pluriformität. Demzufolge beurteilt das Gleason-Grading nicht die zytologische Zusammensetzung des Karzinoms, sondern die Heterogenität des Drüsenmusters im Allgemeinen bzw. dessen Veränderung im Vergleich zum gesunden Gewebe. Die Unterteilung erfolgt in 5 Strukturtypen. Der **Gleason-Score** setzt sich aus der Summe der zwei vorherrschenden Grundmuster zusammen (z.B. Gleason 3+2=5; häufigstes Muster addiert mit dem zweithäufigsten Muster ergibt Gesamt-Scoring).[3,16]

- **Gleason 1:** hochdifferenzierte, in dichten Herdformationen liegende Drüsen mit glatter Begrenzung, nur gering verändertes Drüsenbild
- **Gleason 2:** kleinere, nach wie vor herdbildende, abgrenzbare Drüsen, die lockere Verbände bilden
- **Gleason 3:** mäßige Differenzierung, kleine Drüsen mit sehr unterschiedlichen, aber noch voneinander trennbaren Drüsenmustern, diffuse Infiltration in umliegendes Stromagewebe
- **Gleason 4:** Verschmelzung der kribriformen Drüsen, keine klare Abgrenzung mehr möglich
- **Gleason 5:** keine Drüsenstruktur mehr vorhanden → anaplastisches Karzinom, isolierte Zellen oder höchstens einzelne Zellstränge [3,16]

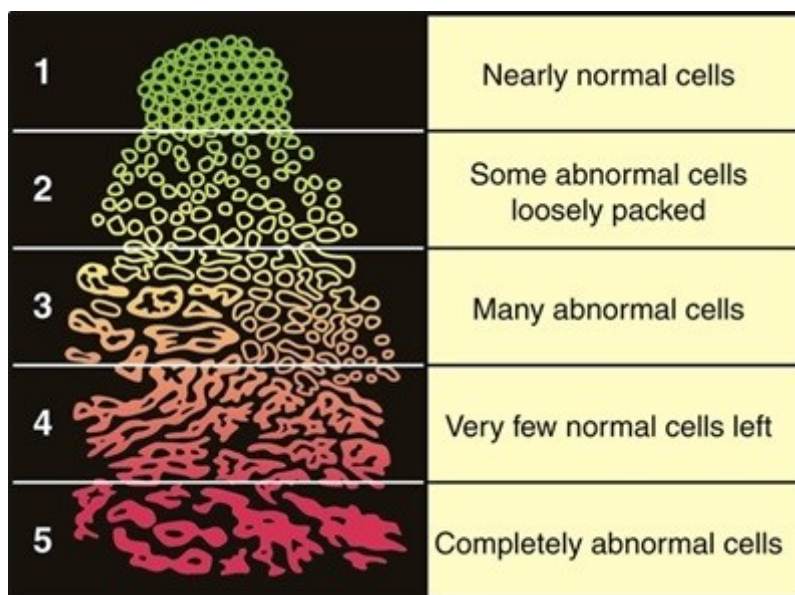


Abbildung 6: Gleason pattern [64]²

² Mit freundlicher Genehmigung der Irish Cancer Society

Für prognostische Fragestellungen hat sich eine weitere Einteilung etabliert. Das TNM-System verzichtet auf die Miteinbeziehung von Faktoren wie den PSA-Wert und den Gleason-Score, die nachweislich beide einen großen prognostischen Einfluss haben. Folglich definierten D'Amico et al. 1998 für das lokal begrenzte PCA drei Risikogruppen für die Entwicklung eines Rezidivs unter Berücksichtigung der Werte: klinisches Tumorstadium cT, PSA und Gleason-Score.[8,65]

Tabelle 6: Risikogruppen [8,65]

low risk	cT1c,2a und PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score \leq 6 (alle 3 Kriterien müssen erfüllt sein)
intermediate risk	cT2b oder PSA $>$ 10 \leq 20 ng/ml oder Gleason-Score = 7
high risk	\geq cT2c oder PSA $>$ 20 oder Gleason-Score \geq 8

1.7 METASTASIERUNG

Tumore verfügen über zwei Metastasierungswege, die Lymphgefäße und die Blutgefäße.

Lymphogene Streuung: Die lymphogene Ausbreitung des Prostatakarzinoms erfolgt zuerst in die Region der Fossa obturatoria sowie Stationen entlang der internen und externen Iliakalgefäße. Anschließend werden präsakrale sowie inguinale Lymphknoten und Stationen entlang der Iliaca communis Gefäße infiltriert. In weiterer Folge kommt es zum Befall von paraaortal verlaufenden Lymphknoten und zu guter Letzt findet die mediastinale und supraklavikuläre Infiltration statt. [6,66]

Hämatogene Streuung: Prädilektionsstelle der hämatogenen Ausbreitung ist in mehr als 70% der Fälle das Skelettsystem (bevorzugt Wirbelkörper, Becken, Femur, Brustkorb), gefolgt von Lunge, Leber, Pleura und Nebennieren. Die von den Tumorzellen des PCA verursachten ossären Metastasen besitzen vorwiegend osteoblastische Eigenschaften. Bei etwa 10% der Patienten werden Knochenmetastasen nachgewiesen, die für nahezu alle PCA-bedingten Todesfälle

verantwortlich sind. Gemeinsam mit den Mammakarzinomen ist das PCA in über 80% aller vorkommenden Knochenmetastasen als Verursacher vertreten. [6,67,68,69]

Diagnostisch ist die **Knochenszintigraphie** die vorherrschende Methode in der Aufdeckung von ossären Metastasen. Die nuklearmedizinische Bildgebung beruht auf der Verwendung des Tracers ^{99m}Techneium. Die Vorteile dieser Technik liegen in der Möglichkeit eines Ganzkörper-Scans, den relativ geringen Kosten, der guten Verfügbarkeit und der hohen Sensitivität. Der Nachteil, der sich allerdings durch die geringe Spezifität immer mehr durch das wachsende Angebot alternativer Optionen abzeichnet, führt zu Diskussionen über die wahre Effizienz der Szintigraphie. Dieses Defizit resultiert aus der nicht tumorspezifischen Aufnahme des radioaktiven Tracers, der sich auch in anderen Geweben anreichern kann und somit die Unterscheidung zwischen Metastasen und anderen Läsionen wie operationsbedingten Traumata, degenerativen Vorgängen und Infektionen schwer fällt, viele falsch positive Befunde sind die Folge. Shen et al. schlussfolgerten in ihrer Metaanalyse, dass sowohl die **PET/CT**, die **MRT** und die **SPECT** eine teilweise deutlich höhere Sensitivität und Spezifität in der Metastasen-Diagnostik aufweisen als die Knochenszintigraphie.[70] PET/CT und diffusionsgewichtete MRT können zusätzlich Lymphknoten-Metastasen erfassen.[70,71]

Die derzeitige Richtlinie der DKG bezüglich Indikationsstellung zur bildgebenden Abklärung von Knochenmetastasen mittels Knochenszintigraphie beinhaltet folgende Parameter: PSA-Wert > 10 ng/ml, lokal fortgeschrittener Tumor T3/4, Gleason-Score > 7 und Knochenschmerzen.[8]

Das Ergebnis einer systematischen Zusammenfassung von Abuzallouf et al. aus dem Jahr 2004 waren 16,9% erfasste Knochenmetastasen in Patienten mit einem PSA > 20 ng/ml, bei einem Gleason-Score \geq 8 betrug die Rate 29,9% und bei fortgeschrittenem PCA (T3/4) 49,5%.[72] Briganti et al. verglichen 2010 eine Reihe von bestehenden Guidelines und überprüften deren Gültigkeit. Dabei zeichnete sich eine Rate von 18,9% bei PSA > 20 ng/ml, 16,9% bei Gleason-Score \geq 8 und 19,5% bei T3 Ausbreitung ab.[73] Die erwähnten Daten beider Studien beziehen sich ausschließlich auf die Knochenszintigraphie.

1.8 THERAPIE

1.8.1 Active Surveillance

Da sämtliche Therapieformen mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen und massiver Einschränkung der Lebensqualität einhergehen können, wird versucht, die Anzahl der bereits erwähnten Übertherapien einzudämmen. Dies geschieht im Falle einer kurativen Behandlungsstrategie beim lokalisierten PCA durch die sogenannte Active Surveillance (AS), ein Beobachtungsmodell, dessen Ziel es ist, durch intensive Überwachung der diagnostischen Parameter (PSA, Gleason-Score, T-Stadium), den richtigen bzw. tatsächlich notwendigen Zeitpunkt einer definitiven Behandlung festzustellen oder diese gänzlich zu vermeiden. Die Follow-up Untersuchungen bestehen aus regelmäßigen PSA-Kontrollen, DRU zur Feststellung der klinischen Tumorprogression und Re-Biopsien zur Neuevaluierung des Gleason-Scores. Das empfohlene Intervall, in dem Re-Biopsien durchgeführt werden sollten, variiert in der Literatur zwischen jährlich und alle zwei bis drei Jahre.[17,74] Was in vielen AS-Studien unbeachtet gelassen wird, sind zusätzliche Risikofaktoren wie das hohe Alter und die Komorbiditäten mancher Patienten.[74]

Bei einer kürzlich veröffentlichten narrativen Zusammenfassung mehrerer renommierter Guidelines wurden Patienten mit folgenden Kriterien als geeignet für die AS angesehen: Tumorstadium T1c/T2, PSA-Wert < 10 ng/ml, bioptisch ermittelter Gleason-Score ≤ 6 , maximal 2 Tumor-positve Biopsie-Stanzen und maximal 50% Tumorbefall pro Stanze.[75]

Die PCA-spezifische 10-Jahres-Überlebensrate von Low- und Intermediate-risk-Patienten unter AS wird in den zahlreichen Publikationen mit 96-100% angegeben, wobei hier das ohnehin langsame Wachstum von PCAs beachtet werden muss, welchem per se bereits eine Überlebensrate von mehr als 90% zuzuschreiben ist. Ein direkter Vergleich zwischen sofortiger kurativer Therapie und AS liegt derzeit noch nicht vor.[74]

1.8.2 Watchful Waiting

Watchful Waiting (WW) ist ein palliativ intendiertes Beobachtungskonzept, in dem die konservative Behandlung von Symptomen bei Patienten mit einer eingeschränkten Lebenserwartung angestrebt wird. Dies kann durch das hohe Alter, Komorbiditäten oder ein hohes Progressionsrisiko gegeben sein. Bei sowohl lokalem als auch systemischem, tumorinduziertem Symptomfortschritt können Therapiemaßnahmen wie die Androgendeprivation, TURP (transurethrale Resektion der Prostata), andere medikamentöse Therapien oder die Bestrahlung von Metastasen zur Anwendung kommen, die eine den Umständen entsprechende Verbesserung der Lebensqualität in den Mittelpunkt stellen.[8,17] Zur Einschätzung des Komorbiditätsstatus eines Patienten können Klassifikationen wie z.B. der Charlson-Index oder die Physical Status Classification der American Society of Anesthesiologists herangezogen werden.[76,77]

2011 führten Albertsen et al. eine statistische Analyse zum Einfluss von Komorbiditäten auf die Mortalität von PCA-Patienten durch. Die Studienkohorte bestand aus 19.639 Männern im Alter von ≥ 66 Jahren mit lokalisiertem PCA, die über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet wurden und keine kurative Behandlung erhielten. An den Folgen des PCA starben nur 5% der Patienten mit mäßig differenziertem PCA und 11% mit schlecht differenziertem PCA. Männer mit einem Charlson-Index ≥ 2 (2 oder mehr Komorbiditäten) wiesen ein Gesamt-Sterberisiko von 74-83%, in Abhängigkeit vom Alter bei Diagnosestellung, innerhalb von 10 Jahren auf. Die Studie bestätigt, dass die PCA-spezifische Mortalität aufgrund der langsamen Wachstumseigenschaften relativ gering ist und vor allem Männer mit eingeschränkter Lebenserwartung und hohem Charlson-Index von überstürzten und übermäßigen Therapiemaßnahmen nicht profitieren.[78]

Unterschied zwischen AS und WW:

Das Therapieziel der AS ist wie eingangs angeführt kurativ und für eine ausgewählte Gruppe der Low-risk-Patienten mit lokalisiertem PCA und einer zu erwartenden Lebensdauer von mehr als 10 Jahren geeignet. Den Patienten steht

bei Tumorprogression die Option zur kurativen Behandlung noch offen. Die festgelegten Follow-up Untersuchungen sind in erster Linie die PSA-Bestimmung, die DRU, die Re-Biopsie sowie evtl. eine MRT-Abklärung. Das WW hingegen zeichnet sich durch ein palliatives Therapieziel aus und wird bei Patienten, deren Lebenserwartung unter 10 Jahren liegt, angewandt. Ihnen steht nach der WW-Phase keine kurative Behandlung mehr zur Verfügung. Das Follow-up ist rein symptomorientiert, sowohl die verwendeten Follow-up Marker als auch die Untersuchungen hängen individuell vom patientenspezifischen Krankheitsverlauf ab. Das Hauptziel beider Modelle ist die Verringerung der therapieabhängigen, unerwünschten Nebenwirkungen durch unnötige Überbehandlungen.[17]

1.8.3 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RPE) ist seit Jahrzehnten das Goldstandard-Verfahren in der PCA-Behandlung. Überlieferungen zufolge wurde die erste RPE 1867 von Dr. Billroth in Zürich durchgeführt. Damals wurde ausschließlich über den perinealen Zugang operiert. 1948 gewann durch Millins Publikation der erstmalig vorgestellte retropubische Zugang an Popularität, nicht zuletzt aufgrund der Vorteile, die sich durch das erweiterte Operationsfeld, die bessere Handhabung von Blutungen und die exaktere Resektion der gesamten Tumormasse sowie die Möglichkeit zur zusätzlichen Lymphknotendissektion, falls erforderlich, abzeichneten. Die Methode zog allerdings schwerwiegende Nachteile wie eine erhöhte Inkontinenzrate und die steigende Anzahl an erektilen Dysfunktionen mit sich. Nichts desto trotz bleibt sie bis zum heutigen Tage das führende Operationsverfahren. 1982 beschrieben Walsh und Donker erstmals den Zusammenhang des neurovaskulären Bündels und den operationsbedingten Folgeerscheinungen. Durch die Entwicklung einer Nerv-erhaltenden Operation konnte ein verbessertes Outcome in der Bewahrung der erektilen Funktion und Harnkontinenz erzielt werden.[79]

Bei der RPE wird die komplette Prostata mitsamt beider Samenblasen und ausreichend umliegendem Gewebe entfernt, um einen möglichst tumorfreien

Resektionsrand (R0) zu erhalten. Ist das Tumorstadium bereits fortgeschritten kann zusätzlich eine Entfernung der regionalen Lymphknoten erfolgen.[6]

Die offene RPE bietet die Möglichkeit eines retropubischen oder perinealen Operationszugangs, während die Instrumente der minimal invasiven, laparoskopischen RPE transperitoneal oder extraperitoneal eingebracht und eventuell Roboter-assistiert gesteuert werden können.[80]

Die **radikale retropubische Prostatektomie** ist die in Europa am häufigsten durchgeführte Operationsmethode, bei der sich der/die OperateurIn über einen Schnitt am Unterbauch, vom Nabel bis zur Symphyse reichend, Zugang zum Operationsfeld verschafft. Üblicherweise wird im ersten Schritt mit der Lymphknotendisektion begonnen, falls diese erforderlich ist, in weiterer Folge wird die Prostata freigelegt, die puboprostatistischen Ligamente, der dorsale Venenplexus (Plexus Santorini) und die Harnröhre werden durchtrennt, es folgt die Exzision der Samenblasen, im letzten Schritt wird die Prostata von der Harnblase getrennt mit anschließender Rekonstruktion des Blasenhalses und der Anlegung einer urethrovesicalen Anastomose. Die neurovaskulären Bündel werden je nach Indikation erhalten oder reseziert.[79,81] Laut EAU Guidelines sollte bei Vorliegen eines hohen Risikos für die extrakapsuläre Tumorexpansion, bei einem Gleason-Score über 7 oder mehreren Biopsieproben der ipsilateralen Seite mit einem Gleason-Score > 6 von einer Nerv-erhaltenden Operation abgesehen werden.[17]

Neben den allgemeinen Operationsrisiken zählen die Harninkontinenz und die erektile Dysfunktion zu den gefürchtetsten postoperativen Komplikationen. Bianco et al. berichten über einen Rückgang von Inkontinenz- und Impotenzfällen durch Präzisierung der Operationstechnik unter Schonung und Erhalt von funktionell wichtigen Strukturen.[79]

Diverse Studien zeigen, dass durch bilateralen Erhalt des neurovaskulären Bündels ein deutlich besseres Ergebnis in der Rückerlangung der erektilen Funktion erzielt werden kann.[81,82] Rabbani et al. konnten nachweisen, dass sich die Chance auf Wiedererlangung der vollen Erektionsfähigkeit durch die Resektion eines der beiden Nervengefäßbündel um 25% reduziert.[82]

Ob durch eine Nerv-erhaltende Operation auch die Inkontinenzrate gesenkt werden kann, wird kontrovers diskutiert. Park et al. berichten über die Signifikanz der Nerv-erhaltenden RPE zur Bewahrung der Harnkontinenz. Das Patientenkollektiv wurde entweder einer laparoskopischen oder Roboter-assistierten RPE unterzogen und bestand ausschließlich aus Männern mit präoperativer erektiler Dysfunktion. Aufgrund der positiven Ergebnisse plädieren die AutorInnen für eine maximale Nerv-Erhaltung auch in Bezug auf die Blasenkontinenz.[83]

Bei der **perinealen RPE** verschafft sich der/die OperateurIn über einen vertikalen Dammschnitt Zugang zur Prostata. Die Nachteile der perinealen RPE sind das eingeschränkte Operationsfeld, die fehlende Möglichkeit zur Lymphknoten-dissektion sowie die höhere rektale Verletzungsgefahr, einhergehend mit chronischer Stuhlinkontinenz.[84, 85]

Zum Einfluss der RPE auf die Mortalitätsrate des PCA gibt es zwei große prospektive Studien, deren gegensätzliche Ergebnisse sich vermutlich auf die unterschiedlichen Kriterien bei der Zuweisung der Patienten zur RPE zurückführen lassen. Während die PIVOT-Studie keinen Beweis für den positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben noch auf das PCA-spezifische Überleben bei Patienten, die eine RPE erhalten haben, liefern konnte, berichtet die SPCG-4 Studie über eine signifikante absolute Risikoreduktion, bezogen auf die Gesamt- und die PCA-spezifische Mortalität in der RPE-Gruppe verglichen zu jener Gruppe, bei denen keine RPE durchgeführt wurde.[86] Klare Evidenz über die Senkung der Sterblichkeitsrate des lokalisierten PCA durch die einzelnen Behandlungsmethoden besteht bislang nur für die RPE.[8]

Um die hohe postoperative Komplikationsrate zu verringern und den Patienten eine maximal effektive Behandlung bei gleichzeitig minimalster Einbuße der Lebensqualität garantieren zu können, werden immer modernere Technologien entwickelt, die über die menschlichen Limitationen hinaus zur Perfektionierung des Krankheitsmanagements verhelfen sollen. So wurde die traditionelle offene retropubische RPE in den USA bereits durch die Roboter-assistierte Laparoskopie (RARP) verdrängt und befindet sich weltweit auf dem Vormarsch. Für die laparoskopischen Instrumente werden nur 6 kleine Einschnittstellen benötigt.

Sicher bewiesen ist, dass aufgrund dieser minimal invasiven Methode ein geringerer intraoperativer Blutverlust erreicht werden kann und somit die Anzahl der benötigten Bluttransfusionen sinkt. Über verkürzte Krankenhausaufenthalte nach laparoskopischen Eingriffen wird ebenfalls berichtet. Ob durch die laparoskopische Zugangsweise auch vermehrt postoperative, urologische Komplikationen vermieden werden können, ist noch unklar. Bislang konnten diesbezüglich kaum oder nur gering begünstigende Unterschiede im Vergleich mit der offenen RPE festgestellt werden.[87,88,89,90]

Den ersten prospektiv randomisierten Vergleich zwischen traditioneller laparoskopischer RPE und RARP und den daraus resultierenden funktionellen und onkologischen Outcomes bei lokalisiertem PCA lieferten 2007 Asimakopoulos et al. Für die RARP spricht lediglich die statistische Signifikanz, die ein schnelleres Wiedererlangen der erektilen Funktion prophezeit.[88] Ein umfassender Review im Rahmen des Health Technology Assessment Programmes des National Institut for Health Research (NIHR) wiederum konnte dies nicht bestätigen, es zeichnete sich allerdings eine bessere Prävention von perioperativen Komplikationen (weniger Bluttransfusionen und operationsbedingte Verletzungen) durch die RARP ab. Zudem wird beschrieben, dass mit Hilfe der Roboter-Assistenz eine präzisere Handhabung und vermehrt vollständige Entfernungen des Tumors im Gesunden (R0-Resektionen) ermöglicht werden.[90]

Bedingt durch die hohen Anschaffungs- und Erhaltungskosten des DaVinci Roboter-Systems pochen die Gesundheitssysteme auf weitere Evidenz, die diese hohen Ausgaben rechtfertigt. Die RPE, in welcher Form auch immer, ist zum aktuellen Zeitpunkt aus der Behandlung des lokalisierten PCA jedenfalls nicht wegzudenken.

1.8.4 Strahlentherapie

Neben der RPE zählt die Strahlentherapie zur wichtigsten kurativen Lokalbehandlung des lokalisierten PCA (Stadium: T1b, T2, T3, N0, M0). Man unterscheidet zwischen primärer und postoperativer Radiotherapie, die wiederum adjuvant oder als Salvage-Bestrahlung nach RPE durchgeführt werden kann.

Für die primäre Therapie kann in frühem Tumorstadium zwischen perkutaner Hochvolt-Radiotherapie (RT) und Low-dose-Brachytherapie (LDR) gewählt werden. Bei fortgeschrittenen Karzinomen besteht neben der primären RT die Option der High-dose-Brachytherapie (HDR), die allerdings nicht als Monotherapie, sondern gegebenenfalls nur als Aufsättigung (Boost) in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung in Frage kommt. Zielgruppe der primären perkutanen RT sind in erster Linie ältere Patienten, die aufgrund des Tumorfortschrittes oder diverser Komorbiditäten für eine Operation nicht mehr geeignet sind, sowie Patienten, die eine Operation aus persönlichen Gründen ablehnen. Die Entscheidung über die Mitbestrahlung der Lymphabflusswege hängt von der Höhe der Befallswahrscheinlichkeit ab. Bei einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 15% sowie klinisch und histologisch gesichertem Befall werden unter zusätzlicher Berücksichtigung des Patientenalters und dessen Komorbiditäten die iliakalen Lymphknoten mitbestrahlt.[6,91] Die Durchführung einer adjuvanten RT unmittelbar nach erfolgter RPE ist laut aktueller Datenlagen bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen T3/T4 Tumoren und positivem Resektionsrand (R1-Resektion) indiziert.[91,92,93] Alternativ zur adjuvanten Bestrahlung kann bei postoperativem Wiederanstieg des PSA-Wertes eine Salvage-RT angewandt werden, welche, wie der Name bereits vermuten lässt, eine Art „Rettungsankerfunktion“ übernimmt.[91]

Perkutane Strahlentherapie:

Als Paracelsus im 16. Jahrhundert seinen weltberühmten Satz "dosis facit venenum - Die Dosis macht das Gift" (singemäßig) aussprach, hatte er wohl noch nicht die Strahlentherapie im Sinn. Gerade dieser Leitspruch allerdings bestimmt den strahlentherapeutischen Planungsalltag wie kein anderer.

Da die Strahlentoxizität zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann, die durch Schädigungen des umliegenden gesunden Gewebes verursacht werden, ist die Höhe der zu wählenden Dosis ausschlaggebend für den Therapieerfolg. Die Strahlendosis wird mit der Einheit Gray (Gy) angegeben. Mithilfe zahlreicher Studien, die zur Dosisoptimierung der PCA-Bestrahlung beitragen sollten, haben sich die ExpertInnen der Leitlinien nach derzeitigem Stand der Wissenschaft auf eine Gesamtdosis von 74–80 Gy für die primäre Radiatio der Prostata geeinigt.

Die EAU Guidelines präzisieren ihre Empfehlung noch weiter, indem sie eine Dosis von 74–78 Gy für Low-risk und 76–78 Gy für Intermediate- und High-risk-Patienten anführen. In der Regel wird fünf mal pro Woche mit einer Einzeldosis von 1,8–2 Gy bestrahlt (je nach gewählter Gesamtdosis zwischen 37 und 41 Fraktionen). Bei der postoperativen Salvage- und adjuvanten RT soll die Gesamtdosis mindestens 66 Gy betragen und für die Radiatio der Lymphabflusswege hat man sich auf 45–50 Gy festgelegt.[8,17,91,94]

In der 2014 veröffentlichten RT01-Studie von Dearnaley et al. zeigte sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich des biochemisch rezidivfreien Überlebens zwischen dosiseskalierter und nicht-dosiseskalierter 3D-konformaler RT. Ein Patientenkollektiv von 843 Männern wurde randomisiert auf zwei gleich große Gruppen aufgeteilt, in der die eine Hälfte der Patienten mit einer erhöhten Dosis von 74 Gy und die Kontroll-Gruppe mit den bis dato als Norm geltenden 64 Gy bestrahlt wurde. Eingeschlossen wurden nur Patienten mit histologisch bestätigtem T1b-3a PCA und einem PSA von weniger als 50 ng/ml. Alle Patienten erhielten zusätzlich eine neoadjuvante hormonablativ Therapie, welche 3 bis 6 Monate vor der RT begonnen und bis zum Ende der RT verabreicht wurde. Das Ergebnis nach 10-jährigem Follow-up veranschaulichte ein deutlich höheres biochemisches rezidivfreies Überleben zugunsten der Dosiseskalations-Gruppe (55% vs. 43%), aber keinen Vorteil für das Gesamtüberleben. Es wird darauf hingewiesen, dass eine erhöhte Strahlendosierung nur unter Anwendung adäquater und moderner radiotherapeutischer Methoden zu verantworten ist, welche in der Lage sind, die gesteigerten, dosisabhängigen Akut- und Spätnebenwirkungen zu reduzieren.[95]

Morris et al. stellen 2005 in ihrem Review erstmals die konventionelle RT der 3D-konformalen RT gegenüber und berichteten über eine deutliche Reduzierung der akuten und chronischen strahleninduzierten Toxizität durch die dreidimensionale Planungsmethode.[96]

Seither hat sich die 3D-konformale RT allseits als Standardverfahren etabliert. Die Technik bleibt jedoch nicht stehen und bereits in unmittelbarem Anschluss entwickelten sich zwei neue Bestrahlungsmethoden, die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) und die bildgesteuerte/image-guided

Radiotherapie (IGRT), deren Vorteile gegenüber der 3D-konformalen RT erwiesen sind. Trotz anfänglich gescheutem Kostenaufwand hat sich die IMRT zur PCA-Behandlung in den meisten Instituten zunehmend durchgesetzt.[97,98]

Der Unterschied zwischen 3D-konformaler RT und IMRT besteht darin, dass sich die feldeingrenzenden Lamellen des Multileaf-Kollimators (MLC) bei der IMRT während des Bestrahlungsvorganges fortlaufend verschieben und somit eine präzisere und intensiviertere Dosisverteilung auf das Zielorgan unter Schonung der Risikoorgane ermöglichen.[94,98,99] Es wird zwischen zwei Techniken unterschieden. Die statische Methode wird als "step-and-shoot-Technik" bezeichnet, bei der während jeder Neupositionierung der MLC-Lamellen die Strahlung kurz unterbrochen wird. Zum anderen gibt es ein dynamisches Verfahren, bei dem die Lamellen kontinuierlich ohne Unterbrechung der Strahlung verändert werden. Bewegen sie sich in die gleiche Richtung, wird diese Methode als "sliding-window-Technik" bezeichnet, bewegen sie sich aufeinander zu als "close-in-Technik". Die IMRT kann auch als Rotationsbestrahlung (VMAT volumetric modulated arc therapy) zur Anwendung kommen, bei der sich das Bestrahlungsgerät um den/die PatientIn herum bewegt. Vorteil ist die kürzere Bestrahlungszeit.[94,100,101]

Die kürzlich durchgeführte Metaanalyse von Yu et al. bestätigt einen signifikanten Rückgang von gastrointestinalen Akut- und Spätfolgen sowie rektalen Blutungen und eine längere biochemische Rezidivfreiheit bei PCA-Patienten durch die IMRT im Gegensatz zur 3D-konformalen RT. Auf das Gesamtüberleben nimmt auch die IMRT keinen wesentlichen Einfluss.[98] Nachteile der IMRT sind die längere Bestrahlungszeit und die leicht erhöhte Streustrahlung, welche das Risiko von Sekundärtumoren steigert.[98,101]

Eine nahezu zeitgleich aufkommende technische Neuerung in der Präzisierungsevolution der Strahlentherapie ist die IGRT. Die bildgesteuerte RT ist an und für sich kein neues Verfahren, das nicht ausschließlich mit der IMRT, sondern auch mit anderen Bestrahlungstechniken kombiniert werden kann.[97,101] Eine am Linearbeschleuniger befestigte Röntgenröhre ermöglicht unmittelbar vor jeder Therapieeinheit eine Aufnahme der Bestrahlungsregion, welche mit dem im Vorfeld angefertigten Planungsbild verglichen und anhand

dessen der/die PatientIn anschließend exakt in Position gebracht wird. Integrierte CT-Geräte mit Kegelstrahltechnik (Cone-beam-Computertomographie) bieten den Vorteil, dass nicht nur vorwiegend Knochen wie beim herkömmlichen Röntgen abgelichtet werden können, sondern auch die für die Bestrahlung relevanten weicheren Gewebsstrukturen und Organe besser zur Darstellung kommen. Dadurch kann präziser auf Abweichungen, die im Laufe eines Bestrahlungszyklus die Folge von Gewichtsverlust, Tumorschrumpfung, Ergüssen etc. sein können, reagiert werden. Diese Technik ist besonders in der stereotaktischen Bestrahlung von großer Bedeutung. Die Notwendigkeit für eine noch genauere Strahlenführung mittels zeitgleicher Bildsteuerung entwickelte sich aus dem geringen Lagerungsspielraum, den die IMRT bietet. Die teils hohen Dosen, die bei der IMRT für das Tumorgewebe vorgesehen sind, lassen kaum Lagerungsungenauigkeiten zu. Um solche Intensitätsverschiebungen und die Gefahr der Überdosierung des gesunden Gewebes zu vermeiden, soll die unmittelbare Bildgebung für eine optimale Positionierung sorgen.[97,101,102]

Ling et al. sprachen bereits 2006 von einem Paradigmenshift den die IGRT in Richtung hypofraktionierter und Single-dose-RT mit sich bringen könnte. Es bleibt abzuwarten, ob dieser Wandel tatsächlich stattfinden wird.[97]

Richtige Lagerung ist die größte Herausforderung, die es in der Radioonkologie tagtäglich zu bewältigen gilt. Eine Möglichkeit, die Prostata im Röntgenbild besser hervorzuheben, ist die Implantation von Goldmarkern. Gold hat die Eigenschaft, das umliegende Gewebe nicht zu beeinflussen, und muss nach der RT nicht aus der Prostata entfernt werden. Anhand dieser vier Goldstifte, die rein der Orientierung dienen, kann die genaue Lage der Prostata ermittelt und der Patient richtig positioniert werden.[103]

Eine weitere Methode, welche sich die Fächerstrahltechnik zu Nutze macht, ist die Tomotherapie, die auf dem Prinzip der Computertomographie beruht. Am Gerät ist ein kleiner rotierender Linearbeschleuniger (Strahlenquelle) montiert, der sich wie beim Spiral-CT in einem Ring um die Person herum bewegt, während der Tisch kontinuierlich in die richtige Position längsverschoben wird. Das Verfahren verspricht eine bessere Positionskontrolle und präzisere Dosisplatzierungen vor allem bei hochkomplexen Zielvolumina.[100] In Österreich ist bislang keines

dieser Geräte im Einsatz.[104] Eine zukünftige Vision läuft darauf hinaus, auch die Bildsteuerung der IGRT mittels MRT zu implementieren.[101,105]

Low-dose Brachytherapie:

Im Gegensatz zur perkutanen RT, bei der die Bestrahlung von außen durch die Haut stattfindet, wird die Strahlenquelle bei der Brachytherapie von innen direkt an das Zielgewebe herangeführt. Die Low-dose-rate Brachytherapie (LDR) ist eine Alternative zur primären perkutanen RT, die im Frühstadium mittels Permanentimplantaten direkt radioaktive Strahlung an das Prostatagewebe abgibt. Geeignet für die LDR sind Patienten mit geringem Rezidiv-Risiko (Tumorstadium T2aN0M0, Gleason < 6, PSA < 10 ng/ml), mit einem maximalen Prostatavolumen von 60 ml und nur leichtgradiger Einschränkung der Miktion. Für die Behandlung des PCA werden die Radionuklide Jod-125 und Palladium-103 eingesetzt, die in Form von sogenannten Seeds dauerhaft in das Prostatagewebe implantiert werden. Jod-125 emittiert eine Photonenstrahlung von insgesamt 145 Gy und besitzt eine Halbwertszeit von etwa 60 Tagen. Die Halbwertszeit von Palladium-103 beträgt hingegen nur 17 Tage und die abgegebene Gesamtdosis 125 Gy. Unter low-dose-rate versteht man eine Strahlenquelle, die eine Dosisleistung von 0,4 bis 2 Gy pro Stunde aufbringt.[91,106] In der Literatur rangieren die Zahlen für das biochemisch rezidivfreie Überleben nach erfolgter LDR bei Low-risk-Kriterien zwischen 88 und 98%. Für Niedrig-Risiko Patienten kann die LDR eine effektive, monotherapeutische Alternative zur perkutanen RT sein.[107,108]

High-dose Brachytherapie:

Im Unterschied zur LDR werden bei der High-dose-rate Brachytherapie (HDR) Dosisleistungen von mehr als 12 Gy/h erreicht. Die Strahlung wird nicht über Dauerimplantate emittiert, sondern über interstitiell angebrachte, temporäre Katheter, die Ultraschall-, CT- oder MRT-gesteuert in das Prostatagewebe eingeführt werden und dort als Applikatoren bzw. Führungsschiene für die Strahlenquelle dienen. Iridium-192 ist das am häufigsten verwendete Radionuklid der HDR und besitzt eine Halbwertszeit von etwa 74 Tagen.[106,109] Dieses Afterloading-Verfahren findet hauptsächlich als Boost in Kombination mit der

perkutane RT Anwendung und ist nicht als Monotherapie geeignet. Besonders für Intermediate- und High-risk-Patienten kann diese Art der Kombinationstherapie eine wirkungsvolle Behandlungsmethode sein. Die höhere Dosisapplikation auf das Zielgewebe, welche gleichzeitig mit einer erniedrigten Dosisbelastung für Rektum und Urethra einhergeht, resultiert in einer besseren Tumorkontrolle ohne Steigerung des Nebenwirkungsprofils. Üblicherweise werden bei der HDR Dosen von 15–30 Gy in 2–4 Fraktionen appliziert mit anschließender perkutaner Aufsättigung mit 30–50 Gy. [6,91,110]

Die Kombination mit einer neoadjuvanten (vor RT beginnenden) oder adjuvanten (direkt an die RT anschließenden) Kurz- oder Langzeit-Hormonsuppression ist eine effektive Zusatzmaßnahme für Patienten mit lokal fortgeschrittenem PCA und High-risk-Faktoren. Über die Frage, ob auch Low-risk-Patienten von einer begleitenden hormonablativen Therapie profitieren, ist sich die Fachwelt nicht einig. [111,112,113]

1.8.5 Hormonablative Therapie

Huggins und Hodges berichteten 1941 erstmals über den klinischen Effekt der Unterdrückung des Serum-Testosterons bei Männern mit fortgeschrittenem PCA. Seither gehört die hormonablative Therapie (HT) zum Standardrepertoire der palliativen Behandlung des fortgeschrittenen, androgensensitiven PCA. Die Kastration kann entweder durch die operative Entfernung der Hoden, die sogenannte bilaterale Orchiectomie, oder medikamentös erfolgen. Die verschiedenen Ansätze der hormonablativen Therapie liegen einerseits in der Suppression der Androgenproduktion durch das LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone) und andererseits in der Blockade der Androgenrezeptoren durch kompetitive Hemmstoffe, den Antiandrogenen. Die Kombination beider Substanzgruppen wird als maximale Androgenblockade bezeichnet.[114,115]

Man unterscheidet zwischen **LHRH-Agonisten**, **Antagonisten** und **cytotoxischen Analoga**. Das gemeinsame Ziel aller Wirkstoffe ist die Suppression der testikulären Androgensekretion und die Senkung des im Serum zirkulierenden Testosterons. Rund 70% aller PCAs sind auf Androgene

angewiesen. Diese Androgenabhängigkeit der Tumorzellen ist die wichtigste Voraussetzung für das Ansprechen der hormonellen Therapie. Das LHRH reguliert die Ausschüttung der Gonadotropine LH (luteinisierendes Hormon) und FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) aus der Hypophyse, welche für die Synthese und Sekretion von Androgenen und Östrogenen in den Gonaden verantwortlich sind.[114,116]

Durch chronische Dauerstimulation der Hypophyse mit LHRH-Agonisten wird eine Downregulation der hypophysären LHRH-Rezeptoren sowie die Hemmung der Hypophysen-Gonaden Achse herbeigeführt, die in weiterer Folge eine Senkung des Testosteronspiegels durch verminderte Ausschüttung aller beteiligten Hormone bewirkt. LHRH-Agonisten sind derzeit die bevorzugte Behandlungsmethode bei fortgeschrittenem PCA.[116,117] In Österreich sind folgende Wirkstoffe zur Therapie des PCA zugelassen: Goserelin (Zoladex®, Gosorelin Novosis®, Novimp®, Novogos®), Leuporelin (Eligard®, Enantone®, Leuporelin Sandoz®, Sixantone®, Trenantone®, Lutrate®), Triptorelin (Decapeptyl-Depot®, Pamorelin®) und Buserelin (Suprefact®). [118]

Der bei anfänglicher Gabe von LHRH-Agonisten verursachte Anstieg des LH-, FSH- und Testosteronspiegels ist Auslöser für das sogenannte "Flare-up-Phänomen", welches während der ersten Therapietage vorübergehend mit vermehrten Knochenschmerzen bei Patienten mit ossären Metastasen einhergehen kann. Dieses "Aufflammen" der Krankheitssymptome wird in etwa 10-20% der Fälle beobachtet und kann durch eine vorangehende Behandlung mit Antiandrogenen verhindert werden. Der eigentliche Kastrationseffekt setzt verzögert nach 2 bis 4 Wochen ein. Eine Indikation für den Einsatz von LHRH-Agonisten kann auch die adjuvante Therapie nach radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie sein.[116,117]

LHRH-Antagonisten hingegen besitzen den Vorteil des sofortigen Wirkungseintrittes ohne Flare-up. Antagonistische Derivate binden kompetitiv an die LHRH-Rezeptoren der Hypophyse und bewirken dadurch eine direkte Hemmung der Sekretion von Gonadotropin ohne initialem Hormonanstieg. Der erste klinisch aktive, synthetisch hergestellte LHRH-Antagonist führte zu vermehrter Histaminausschüttung, wegen der daraus resultierenden

anaphylaktischen Reaktionen musste auch der später entwickelte Antagonist Abarelix wieder vom Markt genommen werden.[114,116] Derzeit zugelassene Wirkstoffe in Österreich sind: Cetrorelix (Cetrotide®), Degarelix (Firmagon®) und Ganirelix (Orgalutran®, Ganirelix SUN®).[118]

LHRH-Antagonisten können bevorzugt dann eingesetzt werden, wenn eine unmittelbare Hemmung von Gonadotropin bzw. der gonadalen Steroidhormone indiziert ist. Sie haben zudem einen direkt inhibierenden Effekt auf die Tumorzellen, indem sie an die vom Tumor exprimierten LHRH-Rezeptoren andocken und das Tumorstadium unterbinden.[116]

Ein anderer Therapieansatz macht sich eben diese LRHR-Rezeptoren auf den Tumorzellen zu Nutze. Dabei werden zytotoxische Radikale an die LHRH-Analoga angeheftet, um auf diesem Weg über die Rezeptorenanbindung direkt in die Tumorzellen transportiert zu werden und diese zu zerstören. Durch die gezielte Chemotherapie soll die periphere Toxizität verringert werden, da hauptsächlich die Tumorzellen Ziel der zytotoxischen Analoga sind. Die klinische Phase dieser neuen Medikamente ist noch nicht abgeschlossen. Dasselbe Prinzip der LHRH-Therapie wird auch bei Mamma-, Ovarial- und Endometriumkarzinomen angewandt.[116,119,120]

Eine weitere Option der Androgenblockade bieten die sogenannten Antiandrogene. Sie verdrängen kompetitiv die natürlichen Androgene (Testosteron, Dihydrotestosteron) und hindern diese daran, an die vorgesehenen Androgenrezeptoren, welche auf der Tumorzelloberfläche vorkommen, anzubinden. Man unterscheidet zwischen steroidal und nicht steroidal Antiandrogenen, die entweder als Monotherapie oder in Kombination mit LHRH-Analoga in Form einer maximalen Androgenblockade (MAB) verabreicht werden können. Zugelassene Arzneimittel in Österreich: Bicalutamid (Bicalutamid-Hersteller®, Casodex®, Androbloc®, Bicalustad®, Bicamed®, Tical®), Enzalutamid (Xtandi®). Als einziges steroidales Antiandrogen ist das Medikament Androcur® mit dem Wirkstoff Cyproteronacetat vertreten.[118]

Eine geringe Spezifität und die partiell agonistische Wirkung auf Steroidrezeptoren sind die wesentlichen Nachteile der steroidal Antiandrogene. Nichtsteroidale Antiandrogene sind größtenteils reine Androgenrezeptor-Antagonisten, die keine

oder nur teilweise, bei sehr hohen Konzentrationen, schwach agonistische Wirkung besitzen und mit anderen Steroidrezeptoren interagieren. Obwohl Bicalutamid gegenüber allen anderen Antiandrogenen die höchste Rezeptoraffinität besitzt, muss erwähnt werden, dass die Affinität im Vergleich zu DHT relativ gering ist. Wegen seiner längeren Halbwertszeit und dem günstigeren Nebenwirkungsprofil ist Bicalutamid das Mittel der Wahl unter den Antiandrogenen.[121]

Ein nach wie vor ungelöstes Problem der PCA-Behandlung, das viele Ärzte und Ärztinnen vor ausweglose Herausforderungen stellt, ist das **kastrationsresistente Prostatakarzinom**. Sowohl Patienten mit Monotherapie als auch Kombinationstherapie entwickeln gleichermaßen im Laufe der Behandlung ein PCA-Rezidiv, das als eben genanntes kastrationsresistentes PCA bezeichnet wird und nicht mehr auf den Androgenentzug anspricht.[121]

Tabelle 7 : Nebenwirkungen der hormonablativen Therapie: [117]

- Libidoverlust, erektile Dysfunktion, vollständiger Potenzverlust (ausgeprägter bei LHRH-Therapie als unter Monotherapie mit Antiandrogenen)
- erhöhtes Osteoporoserisiko
- Anämie durch Erythropoietinmangel verursacht durch LHRH-Therapie
- klimakterische Beschwerden z.B. Hitzewallungen
- Gynäkomastie

Abgesehen von den üblichen Nebenwirkungen der Hormonsuppression können im Rahmen der Antiandrogengabe außerdem Diarrhoe, Übelkeit und gelegentlich auch Hepatotoxizität auftreten, was die Diskussion über die Lebensqualitätsminderung unter antiandrogener Therapie verstärkt.[121]

In der S3-Leitlinie der DKG wird von jeglichen neoadjuvanten HT vor radikaler Prostatektomie abgeraten, vor allem unter Verweis auf die von Klotz et al. publizierte Studie, die keinen signifikanten Überlebensvorteil unter neoadjuvanter HT erbrachte.[8,122] Eine adjuvante HT nach RPE ist nur bei Patienten mit einem

hohen Progressionsrisiko, vor allem mit Gleason Score 8-10, sinnvoll. Die begleitende HT im Rahmen der Strahlentherapie kann sowohl neoadjuvant als auch adjuvant bei Intermediate- und High-risk-Patienten zur Anwendung kommen sowie bei einem PSA-Relaps nach Strahlentherapie in der Nachsorge. Über die Art der zu wählenden HT kann keine allgemeingültige Aussage getroffen werden. Dauer und Dosierung der hormonablativen Medikation müssen ebenfalls individuell abgestimmt werden.[8]

Durch intermittierende Androgenblockade verspricht man sich eine Verzögerung der Androgenresistenz sowie eine Verbesserung der Lebensqualität durch die Reduktion von Nebenwirkungen. Das Pausieren der HT soll eine Abnahme bzw. einen verzögerten Eintritt der Differenzierung in androgenresistenten Tumorzellen, die sich im Laufe der HT entwickeln, bewirken, um auf diese Weise möglichst lange den Übergang in das kastrationsresistente PCA zu verhindern.[117,121]

Alternative Möglichkeiten der Androgensuppression, auf die im Rahmen dieser Arbeit nur kurz eingegangen wird, sind unter anderem die Östrogentherapie, welche aufgrund der hohen Kardiotoxizität umstritten ist, und die bilaterale Adrenalektomie zur Unterbindung der Androgensynthese in den Nebennieren. Das neu entwickelte Präparat Abirateronazetat, ein CYP17 Inhibitor, soll durch seine enzymatische Hemmung der adrenergen Androgenbiosynthese die operative Adrenalektomie ersetzen.[117,123,124]

Sämtliche medikamentöse Neuorientierungen in der PCA-Therapie richten sich nach dem gemeinsamen Ziel, ein effektives Mittel zu finden, welches das schier unlösbare Problem des behandlungsrefraktären PCA aufzulösen vermag. Ein Beispiel dafür sind die Angiogenese-Inhibitoren, hierbei sind der VEGF (vascular endothelial growth factor) bzw. die VEGF-bindenden Rezeptoren wichtige Angriffspunkte, die das Blutversorgungssystem des Tumors unterbinden, aber auch andere zelluläre, angiogenetische Bindungsstellen stehen im Fokus der Pharmaforschung.[125] Die Immuntherapie beispielsweise versucht durch Impfstoffe den letalen Ausgang des PCA abzuwenden.[126]

So innovativ und zukunftsweisend diese Überlegungen auch sein mögen, muss trotzdem erwähnt werden, dass sie allesamt noch in den Kinderschuhen stecken und eine Vielzahl von klinischen Tests notwendig sein wird, um diese hochkomplexen Ansätze tatsächlich in den therapeutischen Alltag umzusetzen.

1.8.6 Chemotherapie

Als sozusagen letzte Option in der PCA-Behandlungskette kann die Chemotherapie bezeichnet werden, da sie hauptsächlich zum Einsatz kommt, wenn alle anderen Therapiemethoden keinen Erfolg mehr bringen. Zielgruppe der Chemotherapie sind Patienten mit symptomatisch fortgeschrittenem, kastrationsresistentem PCA, deren Lebenserwartung nur mehr sehr gering und ein letaler Ausgang der Erkrankung nicht mehr zu verhindern ist.[127] Der Wirkmechanismus der zytostatischen Chemotherapie beruht auf der Hemmung der Tumorzellsynthese durch unterschiedliche antimitotische und pro-apoptotische Wirkeffekte.[128]

Der eher mäßige Erfolg der zytostatischen Therapie ist auf das charakteristisch langsame Wachstum und Teilungsvermögen des PCA zurückzuführen, da die entsprechenden Substanzen genau in diese Zellaktivitäten eingreifen. Aufgrund des meist hohen Alters der Patienten und der damit verbundenen eingeschränkten Nierenfunktion muss die Verabreichung der Chemotherapie mit ihrem hohen Belastungs- und Nebenwirkungsprofil für den gesamten Körper gut überlegt sein.[6]

Docetaxel ist derzeit das Mittel der Wahl für die First-Line-Chemotherapie. Es gehört zur Gruppe der Taxane und wird in der Regel mit einem Kortikosteroid, bevorzugt Prednison, als Kombinationstherapie verabreicht. In den beiden bekanntesten 2004 veröffentlichten Studien TAX 327 und SWOG 99-16 wird die Wirksamkeit zwischen den Zytostatika Docetaxel und Mitoxantron verglichen, woraus sich ein klarer Vorteil von Docetaxel gegenüber Mitoxantron ergab.[129,130,131] In einem Update der TAX-327-Studie werden 2008 die Vorzüge von Docetaxel gegenüber Mitoxantron erneut bestätigt. Die Therapie mit Docetaxel kombiniert mit Prednison, welches nachweislich zur Reduzierung der Schmerzsymptomatik beiträgt, bewerkstelligt eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 2,9 Monate gegenüber Mitoxantron kombiniert mit Prednison.[132] Die SWOG-Studie verglich Docetaxel in Kombination mit Estramustin, ebenfalls einem Zytostatikum, und zeigte auch hier einen Überlebensvorteil gegenüber Mitoxantron kombiniert mit Prednison.[130]

So bleibt Docetaxel bis dato die Nummer-Eins-Palliativ-Therapie des metastasierten, kastrationsresistenten PCA.

Nach erfolgter Chemotherapie mit Docetaxel stehen sogenannte Second-Line-Medikamente als tatsächliche ultima ratio zur Verfügung. In den EAU-Guidelines und der S3-Leitlinie sind zur Second-Line-Therapie die Wirkstoffe Abirateron (CYP17 Inhibitor), Enzalutamid (Androgenrezeptorblocker) und Cabazitaxel (Taxan-Zytostatikum) angeführt. Sowohl die EAU als auch die DKG listen Abirateron und Enzalutamid gleichzeitig auch als First-Line-Option für Patienten mit milder Symptomatik auf.[8,17]

Speziell bei ossären Metastasen kann Radium 223 als alternative Möglichkeit zur Symptomlinderung gewählt werden. Bei Vorhandensein von Knochenmetastasen sollte zusätzlich eine begleitende osteoprotektive Therapie mit einem Bisphosphonat, bevorzugt Zoledronsäure, oder dem nachweislich besser wirksamen monoklonalen Antikörper Denosumab angestrebt werden.[6,133]

Zur Schmerzlinderung werden neben der herkömmlichen Analgetikatherapie in letzter Instanz oft strahlentherapeutische Palliativ-Maßnahmen gesetzt, um das Schmerzausmaß unter Ausschöpfung aller Optionen so gut wie möglich im Zaum zu halten.[6]

1.9 NACHSORGE

Nach erfolgter kurativ intendierter Therapie tritt in vielen Fällen ein Rezidiv des PCA auf, weshalb die Nachsorge, sprich regelmäßige Kontrolle und Beobachtung des Krankheitsstatus und post-therapeutische Betreuung der Patienten, von großer Bedeutung ist.

Boorjian et al. berichten in ihrer Analyse über das Langzeit-Outcome nach RPE über eine postoperative, biochemische Rezidiv-Rate von bis zu 40%.[134]

Um ein Rezidiv möglichst früh zu erkennen, werden von der EAU für asymptomatische Patienten im ersten Jahr nach RPE oder Strahlentherapie vierteljährliche PSA-Kontrollen und DRUs empfohlen, im 2. und 3. post-

therapeutischen Jahr soll die routinemäßige Kontrolle halbjährlich und ab dem 3. Jahr jährlich erfolgen. PSA-Messungen sind erst 6 Wochen nach RPE aussagekräftig.[17] Manche Studien kritisieren die von den Leitlinien empfohlenen, dicht gestaffelten PSA-Kontrollen und raten vor allem bei Low-risk-Patienten von überflüssigen Follow-up Maßnahmen ab.[135,136]

Die Nachsorge-Kontrollen von Patienten unter hormonablativer Therapie sollten erstmals 3 und 6 Monate nach eingeleiteter Therapie durchgeführt werden. Anschließend kann je nach Patientenstatus ein individuell angepasstes Kontrollschema erstellt werden.[17]

Bildgebende Verfahren können in der Nachsorge zur diagnostischen Abklärung beim Auftreten von krankheitsspezifischen Symptomen und bei vermutetem Krankheitsprogress angeordnet werden, zählen aber nicht zum routinemäßigen Kontrollapparat.[8]

Das **biochemische Rezidiv:**

Die Definition für das biochemische Rezidiv (BCR) variiert je nach vorangegangener Behandlungsmethode. Im Allgemeinen wird dadurch ein Wiederauftreten bzw. –anstiegen des PSA-Wertes nach kurativ intendierter Primärtherapie ohne klinisch fassbare Progression beschrieben. Es handelt sich hierbei um einen Vorboten des Krankheitsfortschrittes, der die Einleitung einer frühzeitigen Sekundärtherapie ermöglicht. Als BCR nach RPE gilt nach europäischem Konsensus der festgelegte Richtwert von $\geq 0,2$ ng/ml mit mindestens einmaligem Anstieg. Boccon-Gibod et al. beschreiben in ihrem Review zwei Arten von BCR nach RPE, einerseits den Abfall des PSA-Wertes (dennoch immer im nachweisbaren Bereich bleibend) mit anschließendem Wiederanstieg, ohne den je nach Messverfahren definierten Null-Wert jemals erreicht zu haben, und andererseits das Erreichen eines nicht nachweisbaren PSA-Wertes über einen bestimmten Zeitraum mit anschließendem Wiederanstieg. Zweiteres wird als korrekte Definition des BCR angesehen. Die AutorInnen berichten weiters von einem nahezu vierfach erhöhten Progressionsrisiko bei PSA-Werten zwischen 0,2 und 0,3 ng/ml als bei Werten unter 0,2 ng/ml und einem 100%-igen Risiko für Patienten, deren PSA nicht unter 0,4 ng/ml absinkt, wobei letzteres nicht als BCR,

sondern als PSA-Persistenz gewertet werden muss. Therapeutische Optionen nach einem PSA-Relaps nach RPE sind die Salvage-RT, mit oder ohne begleitende Androgensuppression, oder die alleinige antiandrogene Therapie. Ein persistierender PSA-Wert muss nicht ausschließlich Grund eines malignes Geschehens sein, sondern kann eventuell auf nicht vollständig reseziertes benignes Prostatagewebe hindeuten.[8,17,137,138]

Für Patienten, die eine perkutane RT als Primär- oder Sekundärbehandlung erhalten haben, gelten andere PSA-Maßstäbe für das BCR. Aufgrund einer fehlenden einheitlichen Definition des BCR nach RT wurde 1996 erstmals in einer von der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) organisierten Konferenz eine BCR-Definition nach perkutaner RT vereinbart. Dieser ursprüngliche Konsensus musste 2005 nach mehrjähriger klinischer Anwendung revidiert werden. Die ExpertInnen einigten sich auf die Empfehlung, dass ein Anstieg des PSA-Wertes von ≥ 2 ng/ml über dem Nadir (der vom Patienten individuell erreichte niedrigste PSA-Wert) als Definition für das BCR nach perkutaner RT gelten soll. Behandlungsmöglichkeiten des BCR nach RT sind je nach Ursache des Rezidivs die Salvage-Prostatektomie, Salvage-Brachytherapie oder experimentellere Methoden wie die Kryotherapie oder HIFU (high-intensity focused ultrasound).[138,139]

Das Lokalrezidiv:

Bei Verdacht auf sowohl ein PSA- als auch Lokalrezidiv durch Tumorrestgewebe nach RPE wird meist eine Salvage-RT durchgeführt, da sie die einzige postoperative Behandlungsform mit kurativer Intention ist. Zur Abklärung eines definitiven Lokalrezidivs sowie zum Ausschluss von Fernmetastasen können bildgebende Verfahren wie die Skelettszintigraphie, das MRT und Cholin-PET/CT Aufschluss über Lokalisation und Ausbreitung des Rezidivs bieten. Für den histologischen Nachweis bei Verdacht auf einen lokalen Progress nach primärer perkutaner RT kann eine erneute Biopsie durchgeführt werden, die besonders vor geplanter Salvage-Prostatektomie von Bedeutung ist. Hinweis auf ein Lokalrezidiv nach RPE ist ein langsames Ansteigen des PSA-Wertes, das erst sehr spät, meist über ein Jahr nach der Operation, einsetzt.[8,91]

Beachtet werden sollte die Tatsache, dass eine nachhaltige und effiziente Nachsorge nicht alleine von der fachgerechten und gewissenhaften Betreuung durch die Ärzteschaft bestimmt wird, sondern zu einem großen Anteil ebenso der Compliance der Patienten obliegt.

2. RADIOONKOLOGISCHE GRUNDLAGEN

2.1 GESCHICHTE DER STRAHLENTHERAPIE

Die Geschichte der Strahlentherapie beginnt 1895 mit der Entdeckung der Röntgenstrahlen durch Wilhelm Conrad Röntgen. Bereits zwei Jahre danach schildert der Wiener Dermatologe Leopold Freund seinen ersten erfolgreich mit Röntgenstrahlen behandelten Fall eines Mädchens mit einem am Rücken befindlichen, stark behaarten Neavus pigmentosus pilosus, den er jeweils 2 Stunden pro Tag über einen Zeitraum von 10 Tagen bestrahlt hatte. 1903 verfasst Freund das erste radiotherapeutische Fachbuch mit dem Titel "Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte" und geht damit als Begründer der Strahlentherapie in die Geschichte ein. Das erste österreichische strahlentherapeutische Zentrum wird 1966 in Salzburg eröffnet, es folgen Linz und Wien. Zum ersten Ordinarius an der Universitätsklinik für Strahlentherapie Wien wird 1967 Prof. Dr. Karl Heinz Kärcher ernannt, der 1984 Mitbegründer und erster Vorsitzender der Österreichischen Gesellschaft für Radioonkologie (ÖGRO) wird und wesentlich für die progressive Entwicklung der Strahlentherapie in Österreich verantwortlich ist.[140,141,142]

Die technischen Geräte entwickelten sich immer weiter weg von der herkömmlichen Röntgenröhre hin zu leistungsfähigeren Kreisbeschleunigern, den Betatrons, die in den 70er Jahren schließlich von den heute bekannten und verwendeten Linearbeschleunigern ersetzt wurden. Mit diesen Linearbeschleunigern konnte nun sowohl Photonen- als auch Elektronenstrahlung erzeugt werden. Es war von Beginn an bekannt, dass durch die Röntgenstrahlen

biologische Systeme beeinflusst werden. Über die Gefahren und tatsächlichen Wirkungen der ionisierenden Strahlung war man sich lange Zeit allerdings nicht bewusst.[140] Ein einprägender Satz, den Ewing 1934 zur Geltung brachte, veranschaulicht die damalige Situation: *"All one could really do was to place the patient under the machine and hope for the best."* {Sekundärquelle: Sack 2009 [140]}.

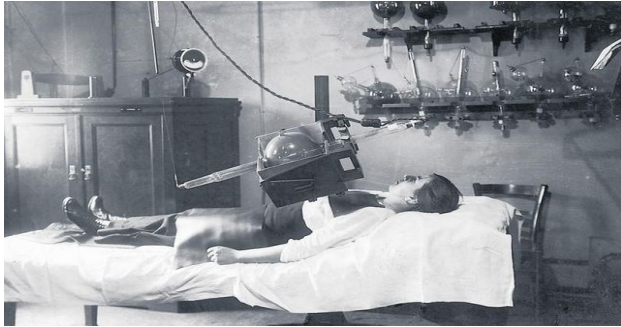


Abbildung 7: Krebsforschungszentrum Berlin 1917 [143]

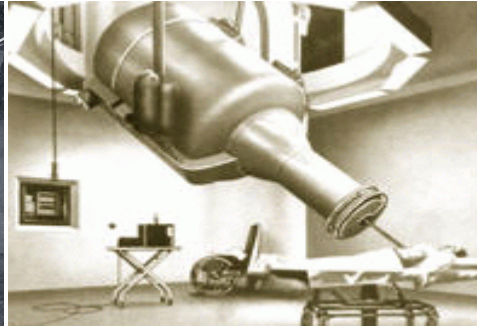


Abbildung 8: Linearbeschleuniger damals [144]



Abbildung 9: Linearbeschleuniger heute [145]

Die anfängliche Orthovolt-Technik, die heute nur noch zur Behandlung von gutartigen Erkrankungen Anwendung findet, hatte den Nachteil, dass die Eindringtiefe der überwiegend weichen Strahlenanteile sehr gering war, eine große Oberflächenverteilung der Dosis, hohe Knochenabsorption der Strahlung und lange Expositionszeiten vorlagen. Dies führte zu verheerenden Strahlenfolgen, insbesondere der Haut und einer gravierenden Zunahme von strahlenbedingten Tumoren. Filterung und Fraktionierung waren die Schlüsselworte der modernen Strahlentherapie, die eine Reduzierung der unerwünschten Nebenwirkungen mit sich brachten.[140]

Entgegen der heutigen strengen Strahlenschutzverordnung, die sowohl für Personal und PatientInnen gilt, wurde die Belegschaft damals meist unvorstellbar hohen Strahlenbelastungen ausgesetzt, da sie sich ohne Schutzmaßnahmen während den Röntgenaufnahmen und Bestrahlungen im selben Raum aufhielten oder gar direkt neben den PatientInnen standen. Die fatalen Folgen sind selbsterklärend. Zu Ehren dieser "gefallenen Opfer" der Radiologie wurde 1936 ein Denkmal errichtet, das heute auf dem Gelände der Hamburger Asklepios Klinik St. Georg steht.[140]

2.2 STRAHLENBIOLOGIE

Primäres Ziel der Strahlentherapie im onkologischen Sinne ist es, Tumorzellen zu zerstören und nicht-tumoröses Gewebe zu schonen.

In der Zellbiologie spricht man vom **programmierten Zelltod**, wenn sich die Zelle salopp formuliert auf Anordnung intrazellulärer Kontrollsysteme in den Selbstmord stürzt. Dieses Phänomen dient der regulierten Aussortierung von fehlerhaften Zellen, die an der Weitervermehrung gehindert werden sollen. Fällt dieses Kontrollsystem aus und die mutierte Zelle kann sich ungehindert weiterteilen, ist dies der Beginn eines eventuell malignen Entartungsprozesses, der letztendlich in einem bösartigen Tumor enden kann. Genau dieses Prinzip macht sich die Radiotherapie zu Nutze, indem die emittierten Strahlen das aufgehobene Kontrollsystem der entarteten Zellverbände ersetzen und bildlich gesprochen als externes "Mordkommando" den Zelltod der einzelnen, fehlerhaften Tumorzellen

einleiten sollen. Man unterscheidet in der Strahlenbiologie zwischen **reproduktivem Zelltod** und **Interphasetod**. Bei Ersterem stirbt die Zelle nicht unmittelbar nach der Strahlenexposition, sondern erst in einer darauf folgenden Teilungsphase, vorwiegend bereits nach ein, zwei Mitosen, spätestens aber nach der fünften. Man spricht dabei von einer "mitotischen Katastrophe". Im Gegensatz zum "verzögerten Zelltod" teilt sich die Zelle beim Interphasetod nach der Strahlenexposition nicht mehr und stirbt durch Aktivierung apoptotischer Prozesse noch bevor die nächste Mitose eintritt. Der Begriff Apoptose wird hier nicht synonym mit dem programmierten Zelltod im Allgemeinen verwendet, da dieser genau genommen eine spezifische, programmierte Zelltodform beschreibt, welche auf der Aktivierung von sogenannten Caspasen beruht. Etwas irreführend ist in der Hinsicht, dass die oben erwähnte "mitotische Katastrophe" oft als nicht-apoptotische Form des Zelltodes bezeichnet wird, zumal es hier im engeren Sinn ebenfalls zur Aktivierung von Caspasen kommt. Vielmehr lässt sich unter diesem Terminus eine Vielzahl von unterschiedlichen Reaktionsabläufen auf diverse DNA-Defekte zusammenfassen.[146]

Die in der Radiotherapie genutzte Strahlung besteht aus ionisierenden Strahlen, welche entweder direkt oder indirekt wirken können. Elektronen und Protonen sind geladene Teilchen, die direkt ionisierende Wirkung besitzen. Photonen und Neutronen hingegen sind selbst ungeladen, durch sie müssen zuerst Ladungen in anderen Teilchen erzeugt werden, welche dann in weiterer Folge die nötigen Wechselwirkungen auszulösen vermögen und so auf indirektem Weg zur Ionisierung führen.[147]

Die beiden wichtigsten radiotherapeutischen Strahlenarten sind die **Photonen-** und **Elektronenstrahlung**. Photonenstrahlung besteht aus kurzwelligen und langwelligen Einheiten, deren Spektrum sowohl Radiowellen als auch sichtbares Licht, Röntgen- und γ -Strahlen umfasst und in ihrer Gesamtheit unter den Begriff elektromagnetische Strahlung fällt. Relevant für die Radiotherapie sind die Röntgen- und γ -Strahlen, deren Abschwächung und Absorption im Gewebe von drei Wechselwirkungsprozessen bestimmt wird, dem Photoeffekt (niedrige Energie), dem Compton-Effekt (mittlerer Energiebereich) und dem Paarbildungseffekt (bei hohem Energiefluss). Auf genauere Details dieser Effekte, welche für die oben genannte indirekte Ionisierung verantwortlich sind, wird hier

nicht näher eingegangen. Es bleibt lediglich zu erwähnen, dass der Paarbildungseffekt aufgrund des zu hohen Energielevels, das benötigt wird, im radiologischen und radiotherapeutischen Bereich keine Rolle spielt.[147]

Elektronen bilden die Basis der in der Radiotherapie am häufigsten verwendeten Art der sogenannten Korpuskular- oder Teilchenstrahlung. Durch ihre geringe Eindringtiefe sind sie besonders geeignet zur Behandlung von oberflächlichen (Haut-)Tumoren, Lymphknoten oder Metastasen. Ihr Vermögen zur direkten Ionisierung beruht auf Coulomb'schen Stoßwechselwirkungen. [147]

Weitere attraktive Teilchen für die Strahlentherapie sind die Protonen, welchen aufgrund ihrer günstigen Tiefendosisverteilung ein Vorteil gegenüber den Photonen und Elektronen zugeschrieben wird. Protonenbestrahlung wird dennoch in nur wenigen speziellen Zentren angeboten, was auf den deutlich höheren technischen Aufwand und die bislang noch zu geringe Erfahrungsgrundlage und Evidenz über Nutzen und Risiko der Behandlung zurückzuführen ist.[147]

2.3 BESTRAHLUNGSPLANUNG

Vor jeder RT wird im Vorfeld eine CT-Aufnahme der zu bestrahlenden Region angefertigt, die als Grundlage für die Bestrahlungsplanung dient. Liefert die CT alleine nur unzureichende Bildqualität, besteht die Möglichkeit, mittels MRT durch Übereinanderlegen beider Bildinhalte (MRT + CT) eine bessere Übersicht der Gewebestrukturen zu erhalten. Diese Art der bildgebenden Fusionierung wird im Englischen "merging" genannt und kann eine nützliche Hilfestellung bei unklaren Bildverhältnissen sein.[148]

Mit speziellen Zeichenprogrammen wird der Tumor bzw. die zu bestrahlende Region nach verschiedenen Kriterien von den RadioonkologInnen eingezeichnet. Internationale Richtlinie sind die regelmäßig veröffentlichten ICRU-Reports, in welchen weltweit anwendbare Standards für das Planungswesen der Radiotherapie vorgestellt werden. Um einen Bestrahlungsplan zu erstellen, werden das Tumolvolumen (**GTV**), das klinische Zielvolumen (**CTV**) und das Planungs-Volumen (**PTV**) eingezeichnet, gegebenenfalls können zusätzlich noch

die Risikoorgane konturiert werden. Die Begriffe GTV (gross tumor volume), CTV (clinical target volume) und PTV (planning target volume) entstammen ebenfalls den ICRU-Reports. Das eigentliche Tumolvolumen (GTV) umfasst die Gesamtheit der tastbaren sowie in der Bildgebung erkennbaren Ausdehnung der malignen Tumormasse, inklusive lokaler Lymphknoten- und Regionalmetastasen. Wurde, wie beispielsweise bei vielen PCA-Patienten, die Tumormasse vorher operativ entfernt, wird bei der Salvage-Bestrahlung anstelle des Tumors die leere Prostataloge eingezeichnet. Im speziellen Fall der Prostata werden häufig auch die Samenblasen miterfasst und wenn erforderlich kann das Tumolvolumen auf die Lymphabflusswege ausgeweitet werden. Die Erfassung des tatsächlichen Zielvolumens ist für die Planung deshalb von großer Bedeutung, damit die höchste Dosisintensität auf die maligne Tumormasse gerichtet werden kann. Da die mikroskopische Ausdehnung von malignen Tumorzellen im Umfeld der sichtbaren Tumormasse nicht ausgeschlossen werden kann, wird zusätzlich um das GTV ein Sicherheitsvolumen hinzugefügt, woraus sich das CTV ergibt. Es beinhaltet das Tumolvolumen inklusive subklinisch betroffene Tumorzone. Da es während einer Bestrahlungssitzung zu räumlichen Verschiebungen des CTV, z.B. durch Atmung, Peristaltik, Patientenbewegungen oder Größenänderung des Tumors kommen kann, wird ein weiterer Sicherheitssaum um das gesamte Bestrahlungsfeld gezogen, was zum PTV führt. Die fertige Konturierung der Bestrahlungsregion wird anschließend an die Physik weitergeleitet, wo durch hochkomplexe Berechnungsprogramme die exakte Dosisverteilung auf die Zielvolumina und das umliegende Gewebe ermittelt wird. Der für jeden Patienten individuell erstellte Bestrahlungsplan, dessen Fertigstellung meist mehrere Tage in Anspruch nimmt, kann nun auf den Linearbeschleuniger übertragen und die Radiatio begonnen werden.[149,150]

Beschaffenheit, Lokalisation und Größe des Tumors bestimmen die Gesamtdosis, die im Normalfall mit einer Tagesfraktion von 1,8–2 Gy appliziert wird, was als konventionelle Fraktionierung bezeichnet wird. Modifizierte Fraktionierung ist ein Begriff, unter dem Abweichungen vom konventionellen Standard zusammengefasst werden. So wird etwa bei der Hyperfraktionierung die Anzahl der Bestrahlungssitzungen pro Tag erhöht und die Einzeldosis erniedrigt. Dabei wird die Gesamtdosis entweder beibehalten oder geringfügig erhöht. Vorteile

dieser Methode haben sich im Falle der Bestrahlung des PCA gegenüber der konventionellen Fraktionierung bislang nicht erwiesen. Das umgekehrte Konzept, die Hypofraktionierung, sieht sowohl eine Reduzierung der Bestrahlungssitzungen als auch der Gesamtdosis vor, während die Fraktionsdosis auf üblicherweise 3-8 Gy erhöht wird. Hypofraktionierung spielt im klinischen Alltag eine wichtigere Rolle, sie kommt vorwiegend zur palliativen, präoperativen oder in einigen Zentren zur Melanom-Therapie zum Einsatz. Es konnte gezeigt werden, dass mit dieser Methode durchaus respektable Therapieerfolge im postoperativen Rahmen des Mammakarzinoms gegenüber der konventionellen Fraktionierung erzielt werden können. Ob eine moderate Hypofraktionierung (Einzeldosis zwischen 2 bis 3 Gy) auch in der PCA-Behandlung Vorteile bringen könnte, wird in älteren Studien größtenteils dementiert, während gegenwärtige Untersuchungen über erfolgversprechende Ergebnisse in Bezug auf die Tumorkontrolle berichten. [151,152,153]

2.4 STRAHLENFOLGEN/NEBENWIRKUNGEN

Strahlentherapeutische Nebenwirkungen der PCA-Behandlung sind vorwiegend auf den Beckenbereich beschränkt, obwohl in seltenen Fällen bei großen Zielvolumina auch allgemeine Symptome wie Abgeschlagenheit und Unwohlsein auftreten können. Es wird zwischen akuten und chronischen Strahlenfolgen differenziert. Frühe Strahlenfolgen treten bereits während oder im Zeitraum von 90 Tagen nach der RT auf. Frühe Reaktionen sind grundsätzlich reversibel. Chronische Spätfolgen treten definitionsgemäß ab 90 Tagen nach Beginn der Bestrahlung auf und sind in der Regel irreversibel. Etablierte Klassifikationen wie die RTOG/EORTC-Skala (Radiation Therapy Oncology Group/European Organisation for Research and Treatment of Cancer) erleichtern die einheitliche Erfassung und Dokumentation von strahleninduzierten Nebenwirkungen.[91,154]

Die in den nachfolgenden Tabellen aufgelisteten RTOG/EORTC Nebenwirkungen wurden auch zur Beurteilung der Strahlenfolgen in der anschließend vorgestellten Studie verwendet.

Tabelle 8: RTOG/EORTC - Akute Nebenwirkungen im Beckenbereich [154]

Schweregrad	I	II	III	IV
Kolon und Rektum	<ul style="list-style-type: none"> » erhöhte Stuhlfrequenz » erniedrigte Stuhlkonsistenz 	<ul style="list-style-type: none"> » Diarrhoe » häufiger Schleimabgang » Tenesmen 	<ul style="list-style-type: none"> » ausgeprägte Diarrhoe (parenterale Ernährung erforderlich) » deutlicher Blut- und Schleimabgang » starke Tenesmen 	<ul style="list-style-type: none"> » Obstruktion » Fistel » Perforation » Blutung mit Transfusionsbedarf » extreme Schmerzen
Harnblase	<ul style="list-style-type: none"> » geringe Schleimhautatrophie » Teleangiektasie » Mikrohämaturie 	<ul style="list-style-type: none"> » generalisierte Teleangiektasie » zeitweilig Makrohämaturie » Polyurie > 6x/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> » ausgeprägte, generalisierte Teleangiektasie, evtl. mit Petechien » häufig Makrohämaturie » massive Polyurie > 1x/h » Dysurie » Kapazität <150ccm 	<ul style="list-style-type: none"> » Nekrose » Perforation » Fistel » schwere Blasenkontraktur <100ccm » schwere hämorrhagische Zystitis

Tabelle 9: RTOG/EORTC - Chronische Strahlenfolgen im Beckenbereich [154]

Schweregrad	I	II	III	IV
Kolon und Rektum	<ul style="list-style-type: none"> » gering reduzierte Stuhlkonsistenz » geringe Krämpfe » Stuhl < 5x/Tag » geringer Schleim-/Blutabgang 	<ul style="list-style-type: none"> » deutlich verminderte Stuhlkonsistenz » Bauchkrämpfe » Stuhl > 5x/Tag » viel Schleimabgang » zeitweilig Blutabgang 	<ul style="list-style-type: none"> » massiv vermehrte wässrige Stühle » operationsbedürftige Darmobstruktion » Blutung 	<ul style="list-style-type: none"> » Nekrose » Perforation » Fistel
Harnblase	<ul style="list-style-type: none"> » geringe Schleimhautatrophie +Teleangiektasien » Mikrohämaturie 	<ul style="list-style-type: none"> » mäßig verstärkter Harndrang » Polyurie 6x/Tag oder < 1x/h » generalisierte Teleangiektasien » zeitweilige Makrohämaturie 	<ul style="list-style-type: none"> » massiver Harndrang > 1x/h » Dysurie » ausgeprägte, generalisierte Teleangiektasien » Petechien » Hämaturie » Stark reduzierte Blasenkapazität < 150 ccm 	<ul style="list-style-type: none"> » Nekrose » Perforation » Fistel » schwere Blasenkontraktur Kapazität < 100 ccm » schwere hämorrhagische Zystitis

II. MATERIAL UND METHODEN

1. ZIELSETZUNG

Ziel der vorliegenden Studie ist einerseits die Erörterung der Einflussnahme der postoperativen Strahlentherapie (RT) nach radikaler Prostatektomie (RPE) auf die Tumorkontrolle bzw. die biochemische Rezidivfreiheit sowie klinische Progressionsfreiheit und andererseits die Erarbeitung prognostischer Faktoren, die Aufschluss über das individuelle Ansprechen der lokalen Strahlentherapie nach RPE bieten sollen. Weiters wird ein Vergleich zwischen adjuvanter und Salvage-RT angestellt. Aus den gewonnenen Ergebnissen sollen Parameter ermittelt werden, welche die Erstellung eines für jeden Patienten optimalen Behandlungskonzeptes ermöglichen. Als Nebenzielparameter wird zusätzlich das Auftreten von radiogenen Akut- und Spätnebenwirkungen analysiert.

2. DATENERHEBUNG

Vor Beginn der Datenerhebung wurde ein Antrag auf Freigabe der Studie an die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz gestellt. Nach Erhalt des positiven Votums wurden Daten von Prostatakarzinompatienten, die postoperativ im Zeitraum vom 01/2000 bis 12/2013 an der Universitätsklinik für Strahlentherapie-Radioonkologie Graz eine adjuvante oder Salvage-RT nach PSA-Anstieg erhalten haben, tabellarisch mittels Microsoft EXCEL aufgelistet. Die erhobenen medizinischen Daten wurden ausschließlich aus Krankenakten sowie ergänzend aus der MEDOCS-Datenbank der Universitätsklinik Graz zusammengetragen. Für die statistische Auswertung wurden jeweils 53 Parameter aus den einzelnen Patientenakten ermittelt. Das österreichische Krebsregister wurde zur Auffindung von bereits archivierten Akten herangezogen. Da sich die Studie ausschließlich mit Prostatakarzinompatienten befasst, sind die Forschungsergebnisse nur für Männer relevant.

3. PATIENTEN UND VARIABLEN

Das Patientenkollektiv setzt sich aus insgesamt 393 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom im Alter von 42 bis 87 Jahren zusammen, die allesamt im oben erwähnten Zeitraum einer postoperativen Strahlentherapie nach RPE unterzogen wurden. Die gewählte Bestrahlungsart basierte auf der 3D-konformalen Planung mit 1cm Sicherheitssaum um das klinische Zielvolumen, bevorzugt mittels 3-Feldertechnik (ventral, links, rechts) ausgeführt. Die applizierte Gesamtdosis auf die Prostataloge betrug 66 Gy (4 Patienten erhielten eine Dosis von 67 Gy), bei wöchentlich 5x verabreichten Einzeldosen von 1,8-2 Gy. Bei 5 Patienten wurden die pelvinen Lymphabflusswege mit bestrahlt. Das radioonkologische Nachsorge-Programm, das eine Maximaldauer von 10 Jahren vorsieht, dient der klinischen Verlaufskontrolle der bestrahlten Patienten. Dieses wird nicht von allen Patienten regelmäßig und in vollem Ausmaß wahrgenommen. Die teilweise unvollständig erfassten Datensätze resultieren einerseits aus den inhomogenen Dokumentationsrichtlinien der diversen klinischen Institutionen und andererseits aus Dokumentationslücken, die sowohl vor der Bestrahlung als auch in der Nachbeobachtungszeit entstanden sind. Das strahlentherapeutische Follow-up erfolgte erstmals 3 Monate nach der letzten Bestrahlungseinheit, danach einmal jährlich. Relevante Untersuchungskriterien für die vorliegende Studie waren der PSA-Wert, die digital rektale Untersuchung sowie die Erfassung von radiogenen Spättoxizitäten und lokalen oder peripheren Tumorprogressionen. Die regelmäßigen PSA-Bestimmungen wurden größtenteils von den HausärztInnen und UrologInnen im niedergelassenen Bereich oder in externen Instituten durchgeführt und übermittelt. Lokalrezidive wurden anhand von MRT und digital rektaler Palpation verifiziert, Fernmetastasen ebenfalls mittels entsprechenden bildgebenden Verfahren abgeklärt.

Die Patienten wurden in 3 Gruppen aufgeteilt: adjuvant, Salvage (2 Subgruppen: postop-PSA-Anstieg, postop-PSA-persistierend/erhöht) und Lokalrezidive (siehe Tabelle 10). Die Gruppe der Lokalrezidive wurde aufgrund der geringen Anzahl von Fällen nicht in die weitere statistische Analyse mit einbezogen.

Tabelle 10: Indikation zur RT

Grundgröße	n
n	393
Indikation zur RT	
adjuvant	49 (12,5%)
salvage, postop PSA Anstieg	294 (74,8%)
salvage, postop PSA persistierend	45 (11,5%)
Lokalrezidiv	5 (1,3%)

n = Anzahl, RT = Radiotherapie, postop = postoperativ

Tabelle 11 beinhaltet die Patientencharakteristika. Die Zuordnung der Patienten zur Low-, Intermediate- und High-risk-Gruppe erfolgte durch den präoperativen PSA-Wert, den Gleason-Score und das Tumorstadium basierend auf den Kriterien der D'Amico Risikoklassifizierung (siehe Tabelle 6).

Tabelle 11: Patientencharakteristika

Grundgröße	Adjuvante RT	Salvage RT
Medianes Alter zu Beginn der RT (Intervall)	62 (43-61) Jahre	67 (42-87) Jahre
Medianes PSA bei ED (Intervall) ng/ml	8,19 (2,44-57,8)	7,7 (0,19-103)
Medianes PSA vor RT (Intervall) ng/ml	0,02 (0,0-0,17)	0,4 (0,01-10,69)
Perineurale Ausbreitung		
Nein	12 (24,5%)	137 (40,4%)
Ja	37 (75,5%)	202 (59,6%)
Lymphgefäßinvasion		
Nein	40 (81,6%)	300 (88,8%)
Ja	9 (18,4%)	38 (11,2%)
Fehlend	0	1 (0,3%)
Gleason-Score		
< 7	9 (18,4%)	101 (29,9%)
≥ 7	40 (81,6%)	237 (70,1%)
Fehlend	0	1 (0,3%)
PSA bei ED		
< 10	28 (58,3%)	198 (67,3%)
10 – 20	14 (29,2%)	74 (25,2%)
> 20	6 (12,5%)	22 (7,5%)
Fehlend	1 (2%)	45 (13,3%)

Tumorstadium		
T2	6 (12,2%)	160 (47,9%)
T3a	29 (59,2%)	96 (28,7%)
T3b-4	14 (28,6%)	78 (23,4%)
Fehlend	0	5 (1,5%)
Neurovaskuläres Bündel		
Nein	48 (98%)	335 (98,8%)
Ja	1 (2%)	4 (1,2%)
Samenblasenbefall		
Nein	37 (75,5%)	261 (77,3%)
Ja	12 (24,5%)	75 (22,3%)
Fehlend	0	3 (0,9%)
Lymphknotenbefall		
Nein	41 (83,7%)	310 (96,6%)
Ja	8 (16,3%)	11 (3,4%)
Fehlend	0	18 (5,3%)
Resektionsrand		
Negativ (R0)	6 (12,2%)	186 (57,1%)
Positiv (R1)	43 (87,8%)	140 (42,9%)
Fehlend	0	13 (3,8%)
Risikogruppe		
Low-risk	-	3 (0,9%)
Intermediate-risk	5 (10,2%)	115 (35,3%)
High-risk	44 (89,8%)	208 (63,8%)
Fehlend	0	13 (3,8%)
PSA vor RT		
< 0,5 ng/ml	35 (71,4%)	222 (65,5%)
≥ 0,5 ng/ml	14 (28,6%)	117 (34,5%)
Hormontherapie vor RT		
Nein	43 (87,8%)	282 (83,4%)
Ja	6 (12,2%)	56 (16,6%)
Fehlend	0	1 (0,3%)

n = Anzahl, RT = Radiotherapie, ED = Erstdiagnose

4. STATISTISCHE ANALYSE

Durch Pseudonymisierung der Patientendaten vor der statistischen Auswertung wurden die Datenschutzbestimmungen gewährleistet. Einsicht in die Originaldaten haben nur autorisierte Personen. Zur Datenauswertung wurde die IBM SPSS Software herangezogen. Das Follow-up wurde als Zeitintervall zwischen Ende der RT und letzter Kontrolle definiert. Die Kaplan-Meier-Methode ermöglichte eine Überlebenszeitanalyse für das PSA-Rezidivfreie und metastasenfreie Überleben nach RT, welche mittels Log-rank-Test quantifiziert werden konnten. Uni- und multivariate Cox-Regressionsanalysen veranschaulichten den Einfluss der verschiedenen Parameter auf die beiden Zielgrößen. Der Cut-off-Wert für das postoperative PSA-Rezidiv wurde mit $\geq 0,2$ ng/ml festgelegt, gemessen mindestens 6 Wochen nach RPE. Als biochemisches Rezidiv nach RT galt ein PSA-Wert von $\geq 0,2$ ng/ml über dem Nadir, der nach RT erreicht wurde. Signifikanz lag vor, wenn P kleiner als 0,05 war.

III. ERGEBNISSE

Unter den 49 adjuvant bestrahlten Patienten wurden 10 (20,8%) PSA-Rezidive und 1 Fall mit Fernmetastasen ermittelt, Lokalrezidive kamen nicht vor. Nach adjuvanter Bestrahlung wurde 1 Karzinom-bedingter Todesfall verzeichnet.

Insgesamt 339 Patienten erhielten eine Salvage-RT, davon 45 (13,3%) wegen persistierend erhöhter PSA-Werte und 294 (86,7%) aufgrund eines PSA-Anstieges nach Erreichen des Nullbereichs ($< 0,2$ ng/ml) nach RPE. Der mittlere PSA-Wert in der Salvage-Gruppe vor der Bestrahlung lag bei 0,4 ng/ml (Intervall 0,01-10,69 ng/ml). Nach einer medianen Follow-up Zeit von 34 Monaten wurde 1 Lokalrezidiv festgestellt, 152 (45,5%) Patienten entwickelten ein PSA-Rezidiv, bei 18 (5,4%) Männern traten Fernmetastasen auf. Während der Nachsorgezeit verstarben 19 Patienten, davon 12 (3,6%) an den Folgen des Prostatakarzinoms.

Alle 5 Patienten, die wegen eines postoperativen Lokalrezidivs eine Salvage-RT erhielten, wiesen ein Tumorstadium T3 oder 4, einen positiven Resektionsrand (R1) und einen PSA-Wert von > 0,5 ng/ml vor Beginn der Bestrahlung auf. Bei 4 dieser Patienten kam es zum PSA-Rezidiv, bei 1 Patienten trat erneut ein Lokalrezidiv in Erscheinung und 1 Fernmetastase wurde vermerkt. In dieser Gruppe verstarb 1 Patient aus Tumor-unabhängigen Gründen.

Im Gesamtkollektiv (n=393) zeigten sich 166 (42,9%) PSA-Rezidive, 2 (0,5%) Lokalrezidive, 20 (5,2%) Metastasen, 21 (5,4%) Todesfälle, davon 13 (3,4%) Todesfälle verursacht durch das Prostatakarzinom. Siehe dazu Tabelle 13.

Tabelle 12: Nachsorgezeit

Schätzung	Mittelwert		Schätzung	Median	
	95%-Konfidenzintervall			95%-Konfidenzintervall	
	Untergrenze	Obergrenze		Untergrenze	Obergrenze
41,244	38,098	44,391	34,000	29,894	38,106

Tabelle 13: Ereignisse nach RT

Grundgröße	Adjuvant n (%)	Salvage (beide Subgruppen) n (%)
n	49	339
PSA-Relaps	10 (20,8%)	152 (45,5%)
Fehlend	1 (2%)	5 (1,5%)
Lokalrezidiv	0	1 (0,3%)
Fehlend	1 (2%)	5 (1,5%)
Metastasen	1 (2,1%)	18 (5,4%)
Fehlend	1 (2%)	5 (1,5%)
Tod	1 (2,1%)	19 (5,7%)
Fehlend	1 (2%)	5 (1,5%)
Tod durch PCA	1 (2,1%)	12 (3,6%)
Fehlend	1 (2%)	6 (1,8%)

n = Anzahl, PCA = Prostatakarzinom

PSA-Rezidivfreies Überleben

Die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse ergab ein geschätztes durchschnittliches PSA-Rezidivfreies Überleben von 89,9 Monaten (95% CI [Konfidenzintervall] 75,7-104,1) nach adjuvanter RT verglichen zu durchschnittlich 65,2 Monaten (95% CI 53,9-76,5; $p=0,004$, log rank test) nach Salvage-RT. Die geschätzte Rezidivfreiheit betrug 79,2% in der adjuvant bestrahlten Gruppe im Vergleich zu 54,4% in der Salvage-Gruppe (Tabelle 14).

Tabelle 14: PSA-Rezidivfreies Überleben nach RT, adjuvant vs. Salvage

Indikation zur RT	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			kein Ereignis	Prozent
Adjuvant	48	10	38	79,2%
Salvage	332	151	181	54,5%
Insgesamt	380	161	219	57,6%

LR = Lokalrezidiv

In nachfolgender Abbildung 10 wird das PSA-Rezidivfreie Überleben beider Gruppen graphisch dargestellt.

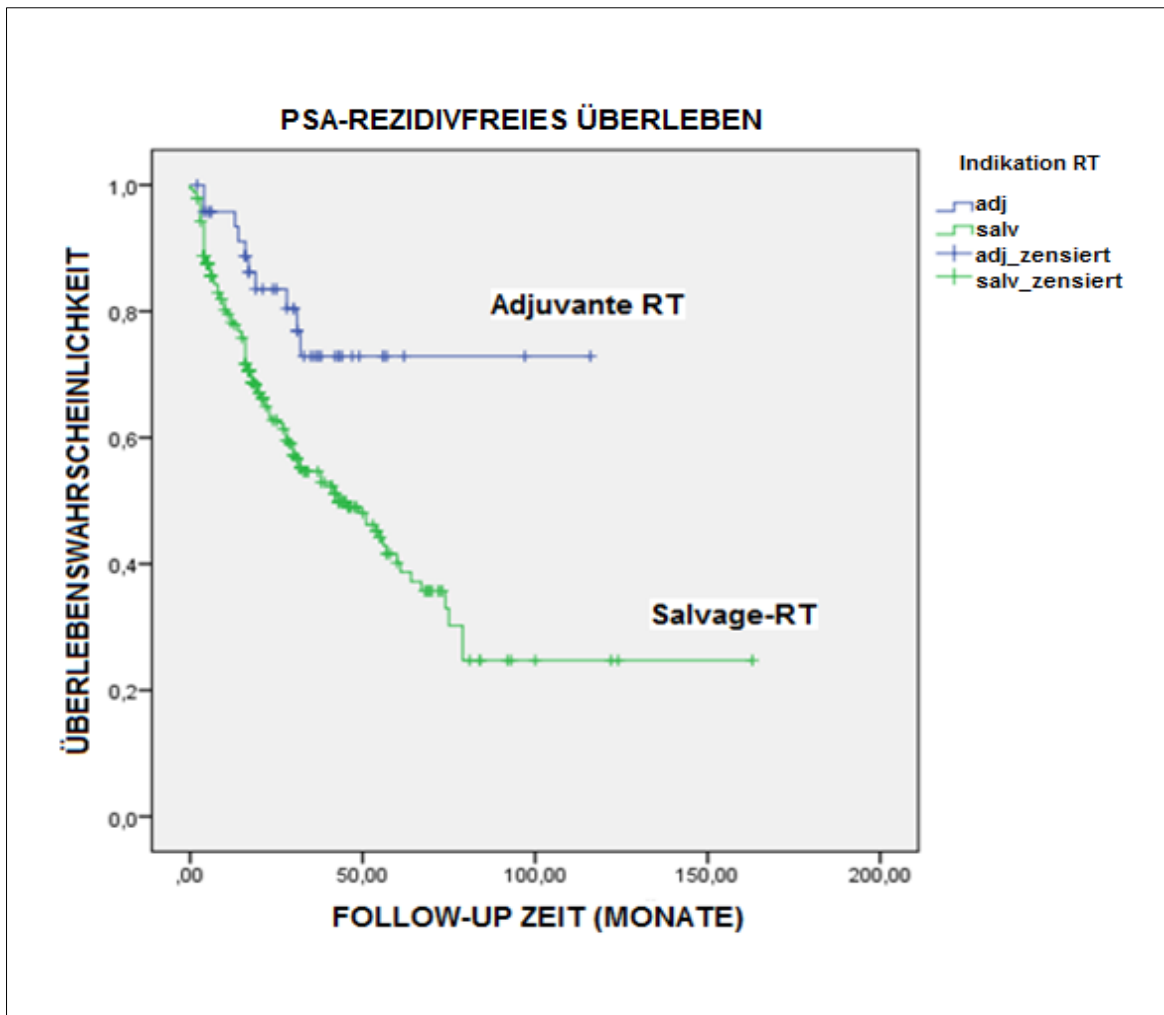


Abbildung 10: PSA-Rezidivfreies Überleben nach adjuvanter versus Salvage-RT (log rank test, $p = 0,004$)

Beim Vergleich zwischen den beiden Subgruppen der Salvage-RT zeichnete sich ein geschätztes PSA-Rezidivfreies Überleben von durchschnittlich 36,2 Monaten (95% CI 23,5-48,9) für jene Patienten ab, die aufgrund eines persistierend erhöhten PSA-Wertes nach RPE bestrahlt wurden. Bei jenen Männern, deren PSA postoperativ absank und erst später wieder anzusteigen begann, konnte nach Bestrahlung eine fast doppelt so lange Zeitspanne (Durchschnitt 71,7 Monate, 95% CI 58,9-84,5; $p=0,001$, log rank test) bis zum Auftreten eines PSA-Rezidivs beobachtet werden als bei der Vergleichsgruppe. Die geschätzte Rezidivfreiheit betrug bei Patienten mit persistierenden, postoperativen PSA-Werten 27,9% und 58,5% bei jenen mit späterem PSA-Anstieg.

Tabelle 15: PSA-Rezidivfreies Überleben nach Salvage-RT, Subgruppen

Indikation zur RT	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			kein Ereignis	Prozent
Persistierender PSA-Wert	43	31	12	27,9%
PSA-Anstieg	289	120	169	58,5%
Insgesamt	332	151	181	54,5%

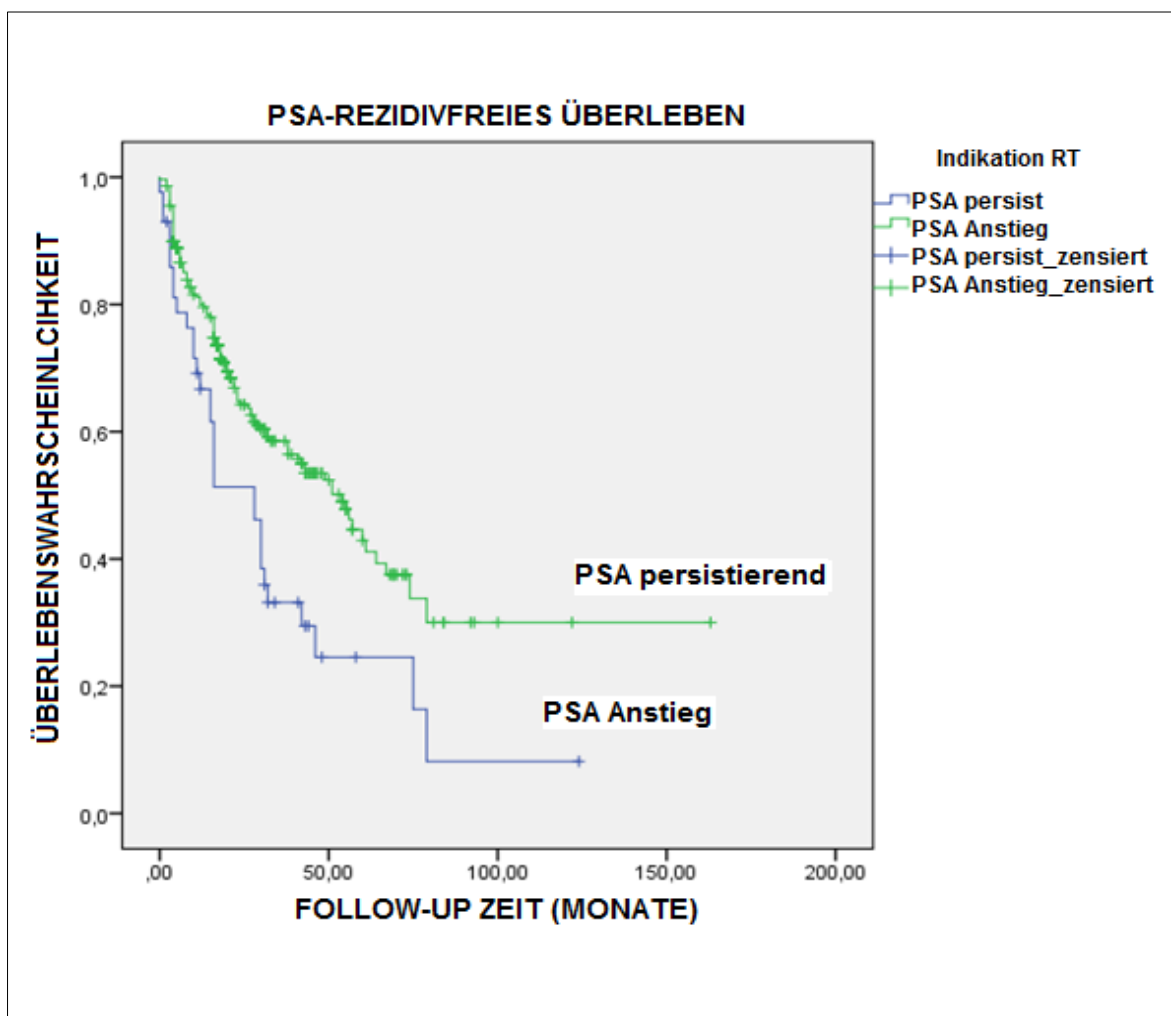


Abbildung 11: PSA-Rezidivfreies Überleben nach Salvage-RT, Vergleich zwischen Subgruppen (log rank test, $p = 0,001$)

Metastasenfreies Überleben

Für das metastasenfrie Überleben zeigte die Kaplan-Meier-Überlebenszeitanalyse keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen adjuvanter und Salvage-RT ($p=0,563$, log rank test). Die geschätzte durchschnittliche metastasenfrie Überlebenzeit nach adjuvanter RT betrug 113,7 Monate (95% CI 109,2-118,2) und 135,4 Monate (95% CI 121,7-149,9) nach Salvage-RT. In der adjuvant bestrahlten Gruppe wurde eine geschätzte Metastasenfreiheit von 97,9% ermittelt im Vergleich zu 94,6% in der Salvage-Gruppe.

Tabelle 16: Metastasenfreies Überleben nach adjuvanter und Salvage-RT

Indikation zur RT	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			kein Ereignis	Prozent
Adjuvant	48	1	47	97,9%
Salvage	333	18	315	94,6%
Insgesamt	381	19	362	95,0%

LR = Lokalrezidiv

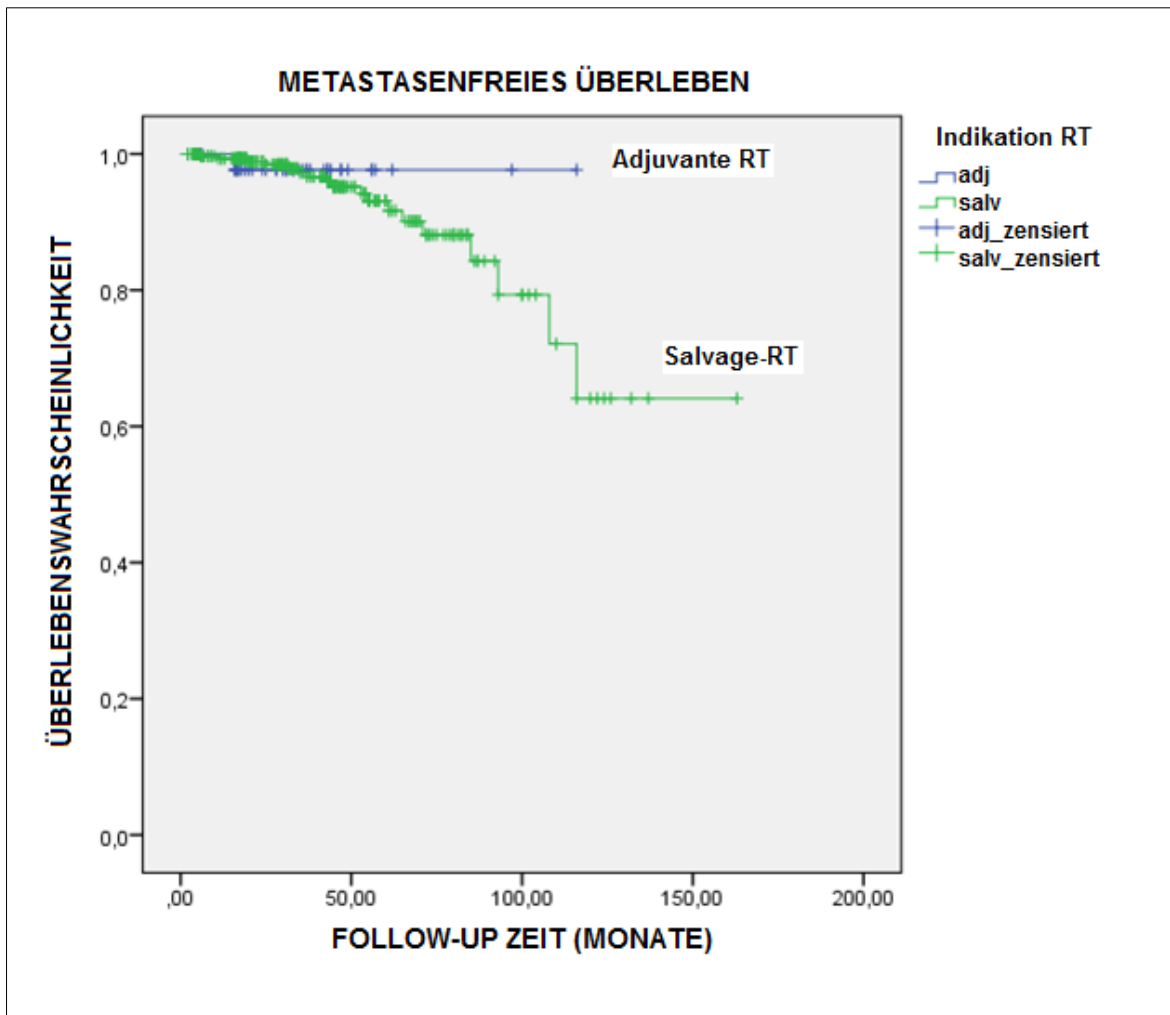


Abbildung 12: Metastasenfreies Überleben nach adjuvanter versus Salvage-RT
(log rank test, $p=0,563$)

Die Ergebnisse der Supgruppen-Analyse zeigten ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das metastasenfrees Überleben ($p=0,355$, log rank test). Hier betrug die geschätzte durchschnittliche metastasenfrees Überlebenszeit bei Patienten mit postoperativ persistierendem PSA-Wert 115,1 Monate (95% CI 113,9-149,0) und 131,8 Monate (95% CI 97,6-132,5) bei jenen mit postoperativem PSA-Anstieg. Bei PSA-Persistenz war eine geschätzte Metastasenfreesheit von 88,6% gegeben, während in der Patientengruppe mit PSA-Anstieg der geschätzte Wert bei 95,5% lag. (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Metastasenfreies Überleben nach Salvage-RT, Subgruppen

Indikation zur RT	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			Kein Ereignis	Prozent
Persistierender PSA-Wert	44	5	39	88,6%
PSA Anstieg	289	13	276	95,5%
Insgesamt	333	18	315	94,6%

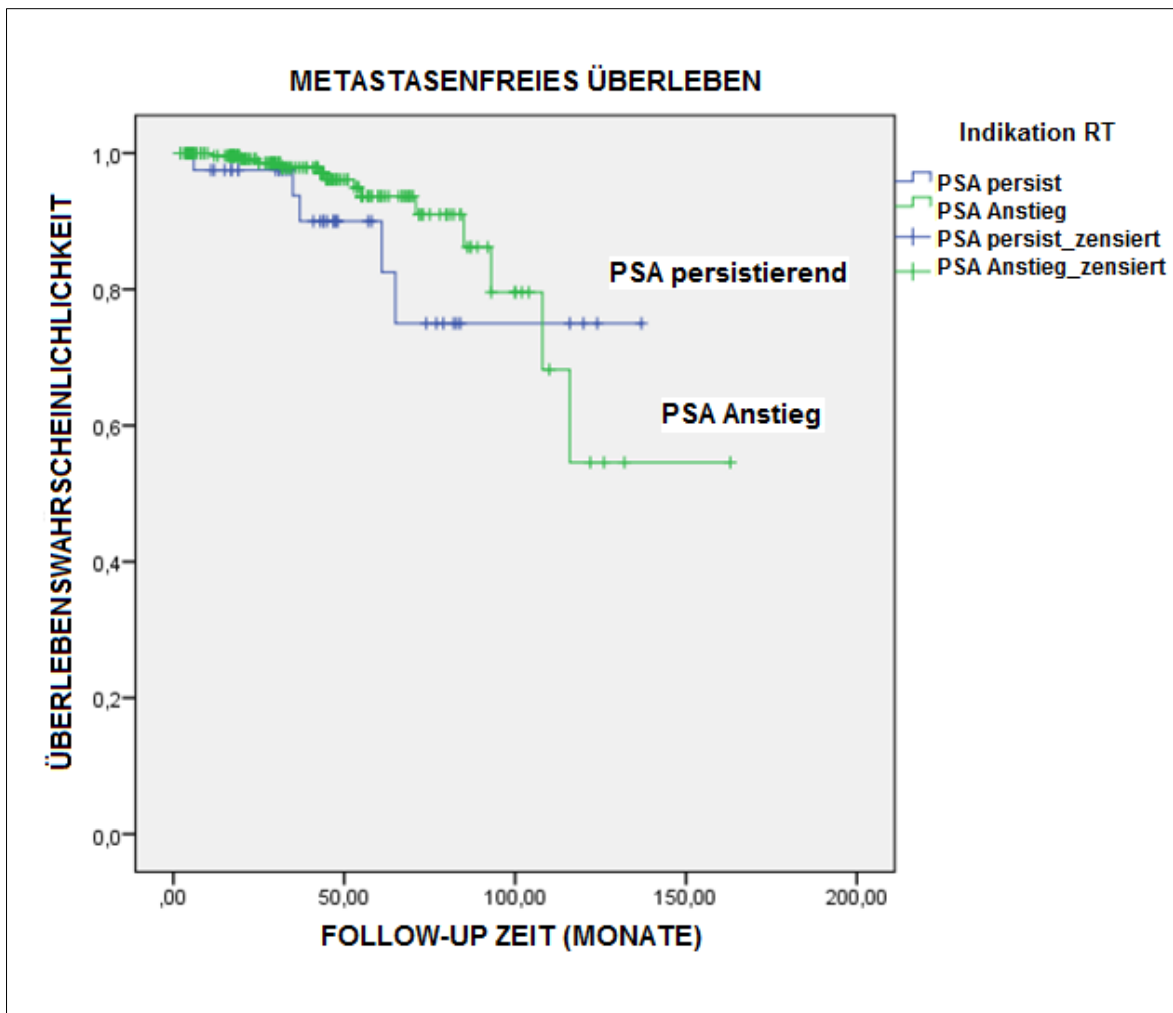


Abbildung 13: Metastasenfreies Überleben nach Salvage-RT, Vergleich Subgruppen (log rank test, $p=0,355$)

Untersuchung von prognostischen Faktoren – Salvage-RT

Die Parameter, welche in der univariaten Analyse einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung eines PSA-Rezidivs nach Salvage-RT aufwiesen, werden in Tabelle 18 aufgelistet und in eine nachfolgende multivariate Analyse eingeschlossen (Tabelle 19). Folgende Variablen zeigten keinen statistisch bedeutsamen Einfluss auf das biochemische Rezidiv: perineurale Ausbreitung, Lymphgefäßinvasion, PSA bei Erstdiagnose, Befall des neurovaskulären Bündels, Hormontherapie und Alter vor RT. Das PSA vor Beginn der RT zeigte nach Codierung in $\leq 0,5$ ng/ml und $> 0,5$ ng/ml signifikanten Charakter und offenbarte ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einem PSA-Level über 0,5 ng/ml vor durchgeführter RT. Im multivariaten Vergleich blieb die Signifikanz für alle Parameter, außer für das Tumorstadium T3a, erhalten. Besonders hohe Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines PSA-Rezidivs kann hier bei positiven Lymphknoten und einem Gleason-Score 7 oder darüber angenommen werden.

Tabelle 18: Signifikante Parameter für PSA-Rezidiv nach Salvage-RT, univariate Analyse

Grundgröße	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	Signifikanz p
Gleason Score < 7	1	0,001
≥ 7	1,950 (1,315-2,890)	
Tumorstadium T2	1	0,046
T3a	1,483 (1,006-2,185)	
T3b-T4	1,815 (1,224-2,691)	
Lymphknotenbefall Nein	1	0,003
Ja	2,964 (1,442-6,094)	
Resektionsrand Negativ	1	0,033
Positiv	0,692 (0,493-0,972)	

PSA vor RT		
> 0,5 ng/ml	1	
≥ 0,5 ng/ml	1,477 (1,069-2,041)	0,018

RT = Radiotherapie

Tabelle 19: Signifikante Parameter für PSA-Rezidiv nach Salvage-RT, multivariate Analyse

Grundgröße	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	Signifikanz p
Tumorstadium		
T2	1	
T3a	1,439 (0,951-2,176)	0,085
T3b-T4	1,662 (1,099-2,513)	0,016
Gleason Score		
< 7	1	
≥ 7	1,958 (1,289-2,975)	0,002
Lymphknotenbefall		
Nein	1	
Ja	3,202 (1,440-7,118)	0,004
Resektionsrand		
Negativ	1	
Positiv	0,527 (0,365-0,762)	0,001
PSA vor RT		
< 0,5 ng/ml	1	
≥ 0,5 ng/ml	1,430 (1,017-2,009)	0,040

RT = Radiotherapie

In Bezug auf das metastasenfreie Überleben wird bei der univariaten Auswertung ebenfalls der Einfluss des Lymphknotenstatus sowie des Gleason-Scores ersichtlich, wobei letzterer multivariat keine unabhängige Signifikanz erreichte. Weitere einflussreiche Faktoren waren die Hormontherapie und der PSA-Wert vor RT als kontinuierliche Variable (Tabelle 20 und 21).

Tabelle 20: Signifikante Parameter für Metastasen nach Salvage-RT, univariate Analyse

Grundgröße	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	Signifikanz p
Gleason Score < 7	1	
≥ 7	4,925 (1,121-21,643)	0,035
Lymphknotenbefall Nein	1	
Ja	13,607 (3,728-49,673)	< 0,001
Hormontherapie vor RT Nein	1	
Ja	4,849 (1,917-12,267)	0,001
PSA vor RT (kontinuierlicher Anstieg)	1,475 (1,181-1,843)	0,001

RT = Radiotherapie

Tabelle 21: Signifikante Parameter für Metastasen nach Salvage-RT, multivariate Analyse

Grundgröße	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	Signifikanz p
Gleason Score < 7	1	
≥ 7	3,749 (0,822-17,104)	0,088
Lymphknotenbefall Nein	1	
Ja	9,895 (2,432-40,262)	0,001
Hormontherapie vor RT Nein	1	
Ja	3,118 (1,127-8,621)	0,028
PSA vor RT (kontinuierlicher Anstieg)	1,1339 (1,064-1,686)	0,013

RT = Radiotherapie

Untersuchung von prognostischen Faktoren - Adjuvante RT

Unter den adjuvant bestrahlten Patienten konnte lediglich der Befall der Samenblasen in Zusammenhang mit der Entstehung eines PSA-Rezidivs gebracht werden (Tabelle 22). Da alle anderen Parameter nicht signifikant waren, wurde hierfür keine multivariate Analyse durchgeführt. Risikofaktoren für Fernmetastasierung konnten in dieser Gruppe nicht ermittelt werden, da nur bei einer Person Metastasen beobachtet wurden.

Tabelle 22: Univariate Analyse, PSA-Rezidiv nach adjuvanter RT, Samenblasen

Grundgröße	Hazard Ratio (95% Konfidenzintervall)	Signifikanz p
Samenblasenbefall		
Nein	1	
Ja	4,408 (1,239-15,689)	0,022

Nebenwirkungen nach EORTC/RTOG:

Innerhalb der adjuvant bestrahlten Patientengruppe wurden nur Akut-Toxizitäten 1. Grades verzeichnet, die sich bei 17 (34,7%) der insgesamt 49 Patienten in Form von leichten Miktionsbeschwerden und bei 25 (51%) der Männer durch rektale Nebenwirkungen äußerten. Chronische Auswirkungen auf die Harnblase im Ausmaß von Grad 1 und 2 wurden bei 6 (12,5%) und 2 (4,2%) Patienten beobachtet. Bei 3 Patienten (6,3%) traten radiogene Spätfolgen des Darmes/Rektums Grad 1 auf, weiters wurde 1 Fall (2,1%) mit einer Grad 4 Perianalfistel vermerkt. In der Salvage-Gruppe zeigte sich ein sehr ähnliches Verteilungsmuster der Nebenwirkungen. Frühfolgen der Harnblase 1. Grades kamen bei 112 Patienten (33%) vor, 2 Personen (0,6%) zeigten Grad 3 Nebenwirkungen an der Harnblase, rektale Beschwerden 1. und 2. Grades traten bei 156 (46%) und 6 (1,8%) Personen auf. Im chronischen Verlauf gaben 66 Personen (19,9%) Grad 1 und 2 Beschwerden der Harnblase und 39 (11,7%) des Darmes/Rektums an. Jeweils 1 Person (0,3%) erlitt Grad 4 Nebenwirkungen an Harnblase und Rektum.

Tabelle 23: EORTC/RTOG Akut- und Spättoxizitäten, adjuvante vs. Salvage-RT

RTOG Nebenwirkungen	Adjuvant n (%)	Salvage n (%)
n	49	339
Akut gesamt		
keine	18 (36,7%)	122 (36%)
Grad 1	31 (63,3%)	210 (61,9%)
Grad 2	-	5 (1,5%)
Grad 3	-	2 (0,6%)
Akut Blase		
keine	32 (65,3%)	225 (66,4%)
Grad 1	17 (34,7%)	112 (33%)
Grad 2	-	-
Grad 3	-	2 (0,6%)
Akut Darm/Rektum		
keine	24 (49%)	177 (52,2%)
Grad 1	25 (51%)	156 (46%)
Grad 2	-	6 (1,8%)
Chronisch gesamt		
keine	37 (77,1%)	237 (71,4%)
Grad 1	9 (18,8%)	78 (23,5%)
Grad 2	1 (2,1%)	15 (4,5%)
Grad 4	1 (2,1%)	2 (0,6%)
Fehlend	1 (2%)	7 (2,1%)
Chronisch Blase		
keine	40 (83,3%)	265 (79,8%)
Grad 1	6 (12,5%)	53 (16%)
Grad 2	2 (4,2%)	13 (3,9%)
Grad 4	-	1 (0,3%)
Fehlend	1 (2%)	7 (2,1%)
Chronisch Darm/Rektum		
keine	44 (91,7%)	292 (88%)
Grad 1	3 (6,3%)	37 (11,1%)
Grad 2	-	2 (0,6%)
Grad 4	1 (2,1%)	1 (0,3%)
Fehlend	1 (2%)	7 (2,1%)

n = Anzahl

IV. DISKUSSION

Rund ein Viertel aller PCA-Patienten werden in Österreich im Rahmen ihrer Behandlung bestrahlt, etwa 40% davon erhalten eine postoperative Strahlentherapie.[155] Aus der vorliegenden Studie geht hervor, dass bei etwa 20% der Patienten nach adjuvanter RT und bei rund 45% nach Salvage-RT ein PSA-Relaps zu erwarten ist. Die Entstehung von Metastasen war bei gerundet 2% der adjuvant bestrahlten und bei 5% der Patienten mit Salvage-RT zu beobachten.

Die Überlebenszeitanalyse für die PSA-Rezidivfreiheit zeigt einen deutlichen Vorteil der adjuvanten RT gegenüber der Salvage-RT. Patienten, die eine adjuvante RT erhielten, wiesen eine 25% geringere Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Rezidiv auf und verzeichneten ein rund 2 Jahre längeres PSA-Rezidivfreies Überleben als diejenigen mit Salvage-RT ($p=0,004$). Dieser Unterschied lässt sich durch den früheren Bestrahlungsbeginn der adjuvanten RT, sprich direkt nach erfolgter Prostatektomie, erklären. Das Risiko der Tumorexpansion ist zu diesem Zeitpunkt geringer als bei Patienten, die erst nach Zuwarten und Entwicklung eines biochemischen Rezidivs eine Salvage-RT erhalten. Zu beachten sind allerdings jene Patienten, die auch ohne postoperative radiotherapeutische Maßnahmen nie ein PSA-Rezidiv entwickeln würden. In diesen Fällen besteht im Rahmen einer adjuvanten RT ein erhöhtes Risiko eines „overtreatment“.

Für das metastasenfreie Überleben ergab die Datenanalyse keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungsgruppen ($p=0,563$). Grund für den insignifikanten Unterschied ist möglicherweise die geringe Anzahl an aufgetretenen Metastasen in beiden Therapiegruppen (adjuvant 1/48 [2,1%] vs. salvage 18/333 [5,4%]). Ähnliche Ergebnisse werden in retrospektiven Vergleichsstudien beschrieben. [156,157]

Beim Vergleich der beiden Salvage-Subgruppen wurde ersichtlich, dass Patienten mit einem postoperativen PSA-Anstieg von einer längeren Rezidivfreiheit und einer 30% geringeren Wahrscheinlichkeit, ein neuerliches PSA-Rezidiv zu entwickeln, eher profitieren als jene mit persistierend erhöhten PSA-Werten ($p=0,001$). Eine Erklärung dafür liegt in der Annahme, dass bei Patienten mit

postoperativ persistierenden PSA-Werten eine bereits stattgefunden Mikrometastasierung für das verminderte Ansprechen der lokalen Radiotherapie verantwortlich ist. Das Erreichen eines postoperativen Null-Wertes bietet offensichtlich eine prognostisch bessere Ausgangslage in Bezug auf das PSA-Rezidivfreie Überleben. PSA-Persistenz nach RPE kann somit als nachweislicher Risikofaktor für ein erneutes Auftreten eines biochemischen Rezidivs nach erfolgter Radiotherapie angesehen werden.

Darüber hinaus hatte die Höhe des vor der RT gemessenen PSA-Wertes bei Patienten mit Salvage-Bestrahlung einen signifikanten Einfluss auf das PSA-Rezidivfreie Überleben und das metastasenfreie Überleben. Es konnte festgestellt werden, dass bei einem PSA-Wert von mehr als 0,5 ng/ml vor Beginn der Salvage-RT ein höheres Risiko für die Entstehung eines PSA-Rezidivs besteht. Auch für das metastasenfreie Überleben nach Salvage-RT war der PSA-Wert vor Bestrahlungsbeginn eine ausschlaggebende Variable. Je höher der PSA-Wert, desto wahrscheinlicher das Risiko für die Entstehung von Metastasen. Die Korrelation zwischen dem PSA-Wert vor Bestrahlungsbeginn und dem Auftreten von biochemischen Rezidiven nach Salvage-RT ist keine neue Erkenntnis und wird in zahlreichen Studien vordergründig thematisiert. Es wird mehrheitlich bestätigt, dass der Erfolg einer Salvage-RT durch ein möglichst niedriges PSA vor RT begünstigt wird.[158,159,160,161] Ein exakter Cut-Off-Wert, der bestimmt, ab wann die Salvage-RT optimalen Therapieerfolg verspricht, konnte bislang nicht definiert werden. Laut aktueller Empfehlung der S3 Leitlinie sollte die Salvage-RT bei einem PSA von $< 0,5$ ng/ml angestrebt werden.[8] Das oftmals schlechte Outcome nach Salvage-RT in früheren Studien kann auf die höheren PSA-Werte vor Bestrahlungsbeginn, die weit über den heutigen Indikationsempfehlungen lagen (bis 1,5 ng/ml), zurückgeführt werden.[162] Das mediane PSA vor Salvage-RT lag in vorliegender Studie bei 0,4 ng/ml. Bartowiak et al. untersuchten die biochemische Rezidiventwicklung bei Patienten, die eine frühe Salvage-RT bei einem PSA-Wert von $\leq 0,2$ ng/ml erhielten und jenen mit einem PSA über 0,2 ng/ml. Die geschätzte PSA-Rezidivfreiheit war mit 68% vs. 40% zu Gunsten jener mit Werten unter 0,2 ng/ml deutlich höher. Die AutorInnen stellten zudem fest, dass die erreichten Nadir-PSA-Werte nach Salvage-RT einen entscheidenden Einfluss auf die Rezidivfreiheit ausüben und konnten somit einen weiteren

prädiktiven Faktor für die Entwicklung des biochemischen Rezidivs ermitteln. Patienten mit einem Nadir-Wert unter 0,1 ng/ml nach Salvage-RT profitierten im Vergleich zu Patienten mit darüber liegenden PSA-Werten von einer Rezidivfreiheit von 68% vs. 4%.[160] Vorsicht ist vor eventuellen Übertherapien geboten, aus denen unnötige Nebenwirkungen resultieren können. Bei aller Evidenz, die den Vorteil von niedrigen PSA-Werten vor RT bestätigt, liegt der Hauptkritikpunkt darin, dass ein gering erhöhtes PSA nicht ausschließlich ein malignes Geschehen andeuten muss.

Ein weiterer Aspekt, der in der vorliegenden Studie allerdings nicht berücksichtigt werden konnte, ist die PSA-Verdoppelungszeit, deren Einfluss auf die PSA-Rezidivfreiheit ebenfalls nachgewiesen wurde.[163]

Weitere bekannte Risikofaktoren wie ein Gleason-Score über 7 und das Tumorstadium T3b wurden auch in der vorgestellten multivariaten Analyse als negative Einflussvariablen auf das PSA-Rezidivfreie Überleben nach Salvage-RT identifiziert. Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium und einem Gleason Score > 7 besitzen trotz niedriger PSA-Werte vor RT ein erhöhtes Risiko für PSA-Rezidive nach Salvage-RT. Eine mögliche Begründung dafür ist die Vermutung, dass bei T3b Tumoren und Gleason Scores 8-10 die Wahrscheinlichkeit einer bereits erfolgten Fernmetastasierung und somit das unaufhaltsame Fortschreiten der Erkrankung besonders hoch ist.

Das metastasenfreie Überleben wurde nur in der univariaten Analyse vom Gleason-Score beeinflusst, im multivariaten Vergleich erreichte dieser allerdings keine Signifikanz.

Dass Patienten mit positivem Resektionsrand in der vorgestellten Studie besser auf die Salvage-RT ansprachen als jene, deren PCA im Gesunden entfernt wurde, mag paradox erscheinen. Dieses Phänomen wird so erklärt, dass durch die Radiotherapie die verbleibenden Tumorzellen in der Prostataloge zerstört werden, jedoch bereits metastasiertes Tumorgewebe (wenn auch im mikroskopischen Bereich) nicht durch eine lokale Maßnahme bekämpft werden kann.[164] Aufgrund der Erfahrung, dass bei Patienten mit einer R1-Resektion ein biochemisches Rezidiv eher durch ein lokales in der Prostataloge situiertes Geschehen verursacht wird, kann in diesen Fällen eine günstigere Prognose nach Salvage-Radiatio erwartet werden. Diverse Studien, berichten ebenfalls von einem besseren Therapieerfolg bei Patienten mit positiven Resektionsrändern, andere

konnten keine Beeinflussung diesbezüglich verzeichnen.[158,160] Die Analyse von Briganti et al. ergab das genaue Gegenteil, hier war ein positiver Resektionsrand auch nach Salvage-RT ein hoher Risikofaktor für das Auftreten von PSA-Rezidiven.[159] Da in der adjuvant bestrahlten Gruppe die Resektionsränder keinen Einfluss auf das PSA-Rezidivfreie Überleben hatten, lassen die vorliegenden Ergebnisse darauf schließen, dass eine frühe Salvage-RT eine gerechtfertigte Alternative zur adjuvanten RT auch für Patienten mit positivem Resektionsrand darstellt.

Das metastasenfreie Überleben wurde vom R-Status nicht beeinflusst, jedoch war die Durchführung einer Hormontherapie vor RT mit einem eingeschränkten metastasenfreien Überleben verbunden. Dieses Ergebnis könnte auf eine insgesamt ungünstigere Ausgangssituation (z.B. schlechtere Tumordifferenzierung, Samenblaseninfiltration etc.) der hormontherapierten Patienten zurückzuführen sein. Zusätzlich vergrößert die Gabe einer Hormontherapie nach RPE als Alternative zur Salvage-RT in vielen Fällen die Zeitspanne zwischen erstmals aufgetretenem PSA-Rezidiv und dem Bestrahlungsbeginn. Im Falle eines Versagens der hormonablativen Therapie ist anzunehmen, dass die Tumorausbreitung bei Bestrahlungsantritt bereits fortgeschrittener ist als bei unmittelbarer RT, die beim ersten Anzeichen eines biochemischen Rezidivs durchgeführt wird.

Der Lymphknotenstatus spielte sowohl für das PSA-Rezidivfreie (HR 3,3; $p=0,004$) wie auch das metastasenfreie Überleben (HR 9,9; $p=0,001$) nach Salvage-RT eine entscheidende Rolle. Hierbei wurde erkenntlich, dass für Patienten mit einer Lymphknoteninfiltration das größte Progressionsrisiko besteht. In den meisten Studien ist die Lymphknotenbeteiligung ein Ausschlusskriterium, da angenommen wird, dass in gegebenem Fall bereits ein Fernmetastasierungsprozess stattgefunden hat und der Nutzen einer Bestrahlung anzuzweifeln ist. Es gibt allerdings Berichte, in denen eine gute Tumorkontrolle durch die Kombination aus adjuvanter RT und begleitender hormonablativer Therapie bei Lymphknotenpositiven PCAs erzielt werden konnte.[165]

Drei randomisierte Langzeit-Studien stellten einen Vergleich zwischen einer adjuvant bestrahlten Gruppe und einer Beobachtungsgruppe, die entweder eine Salvage-RT, eine andere Form der Therapie oder gar keine Therapie erhielten, an. Während die ARO 96-02-Studie für das adjuvant bestrahlte Patientenkollektiv

mit Samenblaseninfiltration keinen Vorteil aufweisen konnte, demonstrierte die EORTC 22911-Studie ein besseres Therapie-Outcome für alle Risikogruppen der adjuvanten Kohorte im Vergleich zur Beobachtungsgruppe.[166,167] In einem retrospektiven Vergleich zwischen adjuvanter und Salvage-RT zeigte der Samenblasenbefall keinen Einfluss auf das PSA-Rezidivfreie Überleben nach adjuvanter RT.[156] Leitlinien stufen den Samenblasenbefall als höchst risikoreich für die Tumorprogression ein und führen diesen neben einem T3N0M0 Tumorstadium und positiven Schnitträndern zu den Indikationsbedingungen für eine adjuvante RT an.[8] In der vorliegenden Untersuchung profitierten mit Ausnahme der Patienten mit Samenblasenbefall alle Risikogruppen gleichermaßen von der adjuvanten RT. Lediglich die Samenblaseninfiltration war mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung eines PSA-Rezidivs assoziiert (HR 4,41; p=0,022).

Das Nebenwirkungsprofil gestaltete sich für beide Gruppen (adjuvant und Salvage) auffallend ähnlich. Wider Erwarten konnte kein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Bestrahlungsgruppen beobachtet werden (siehe Tabelle 23). Die Ergebnisse decken sich weitgehend mit früheren Berichten. In allen drei bereits erwähnten randomisierten Studien lag die Rate von Grad 3 Nebenwirkungen nach adjuvanter RT unter 5%, ein geringer Prozentsatz, der jedoch mindestens doppelt so hoch war wie in der Beobachtungsgruppe. [166,167,168] Das in der SWOG 8794-Studie auffallend hohe Vorkommen von Blasenhalstenosen dürfte daran liegen, dass die PCA-Patienten in einer Zeit therapiert wurden, als die Operations- und Bestrahlungstechnik deutlich weniger präzisioniert war wie heute.[168] In vorliegender Studie kamen keine Grad 3 Nebenwirkungen und nur eine Spätfolge 4. Grades (2,1%) nach adjuvanter RT vor. Nach Salvage-RT wurden zwei Akutnebenwirkungen 3. Grades (0,6%) und zwei Grad 4 Spätfolgen (0,6%) verzeichnet. Dem Review von Pfister et al. sind vergleichbare Zahlen zu entnehmen, auch hier wurde kein wesentlicher Unterschied bezüglich Toxizität zwischen adjuvanter und Salvage-RT gefunden.[161] Es wird jedoch argumentiert, dass die adjuvante RT ein höheres Risiko für radiogene Nebenwirkungen birgt, da sich das operativ geschädigte Gewebe bei einem zu frühen Bestrahlungsantritt noch nicht ausreichend regeneriert hat und strahleninduzierte Akut- und Spätfolgen dadurch verstärkt

werden. Aufgrund der verhältnismäßig niedrigeren Nebenwirkungsrate im Falle eines abwartenden Verhaltens bei jenen Patienten, die keine oder eine spätere RT erhalten, ist eine Abwägung zwischen unmittelbarem oder verzögertem Bestrahlungsbeginn nach RPE unumgänglich.

Anhand der retrospektiv gewonnenen Daten ist es nur eingeschränkt möglich, ein konkretes Risikoprofil zu erstellen, das für jeden Patienten den optimalen Bestrahlungszeitpunkt festlegt und den maximalen Therapieerfolg gewährleistet. Hierfür wäre eine randomisierte Zuordnung der Patienten zu den bestimmten Therapiegruppen nötig. Derartige prospektive Studien, die einen direkten Vergleich zwischen adjuvanter und Salvage-RT anstellen, gibt es bislang noch nicht. Was aus dieser Studie hervorgeht, ist die besonders schlechte Prognose für Patienten mit Lymphknotenmetastasen, hier sollte der Einsatz einer RT gut überdacht werden. Die gute Ansprechrate bei positiven Resektionsrändern hingegen bestätigt den Nutzen der Strahlentherapie für diese Risikogruppe, besonders im Rahmen der Salvage-RT. Ein niedriger Gleason-Score (< 7) sowie Tumorstadien ohne Samenblaseninfiltration, das Absinken des postoperativen PSA-Wertes in den Nullbereich und Werte $< 0,5$ ng/ml vor Bestrahlung sind günstige Ausgangsparameter für den Therapieerfolg. Die Sinnhaftigkeit einer Hormontherapie nach RPE als RT-Ersatz ist anzuzweifeln, zumal sich, wie aus der vorliegenden Studie hervorgeht, die Prognose verschlechtert.

Limitationen der Studie waren die kurze Follow-up Zeit, die geringe Anzahl an Patienten, die eine adjuvante RT erhalten haben, sowie die teilweise lückenhafte Datenerhebung, die auf den retrospektiven Charakter dieser Studie und die damit verbundene nicht einheitliche Dokumentation zurückzuführen sind.

V. SCHLUSSFOLGERUNG

Die gewonnenen Ergebnisse liefern Evidenz über den Vorteil der adjuvanten RT auf das PSA-Rezidivfreie Überleben nicht aber auf das metastasenfrem Überleben. Nach Salvage-RT senkt ein möglichst früher Beginn der RT bei PSA-Werten < 0,5 ng/ml nachweislich das Risiko für biochemische Rezidive, ebenso profitieren Patienten mit positivem Resektionsrand von einer Salvage-RT. Niedrig differenzierte Karzinome und Tumorstadien mit Samenblaseninfiltration sind hohe Risikofaktoren für PSA-Rezidive, Lymphknotenmetastasen bergen das höchste Risiko für Tumorprogression nach RT.

Literaturverzeichnis

1. **Fangnägel, J., Pera, F., Anderhuber, F., Nitsch, R.** *Waldeyer Anatomie des Menschen*. 18. Aufl. Berlin New York : de Gruyter Verlag, 2009. S. 125, 1090-92.
2. www.urologielehrbuch.de. Prostata. [Online] updated 2015. [Zugriff am: 22. 02. 2016.] http://www.urologielehrbuch.de/prostataanatomie_02.html.
3. **Böcker, W. et al.** *Pathologie*. 5. Aufl. München : Urban&Fischer, 2012. S. 18.
4. **Culig, Z.** 5-Alpha Reductase Inhibitors in Prostate Cancer. [Hrsg.] W. D. Figg, C. H. Chau und E. J. Small. *Drug Management of Prostate Cancer*. New York Dordrecht Heidelberg London : Springer, 2010, S. 83-89.
5. **Godoy, A. et al.** 5 α -reductase type 3 expression in human benign and malignant tissues: a comparative analysis during prostate cancer progression. *Prostate*. 2011, 71(10): 1033-46.
6. **Hautmann, R., Gschwend, J. E.** *Urologie*. 5. Aufl. Berlin Heidelberg : Springer, 2014. S. 217-18.
7. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)**. Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. Langversion 3.1. [Online] 2014. [Zugriff am: 22. 02. 2016.] <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>.
8. **National, Cancer Institute**. Prostate Cancer Treatment-Health Professional Version (PQD-copyright). www.cancer.gov. [Online] updated 2016. [Zugriff am: 08. 03. 2016.] <http://www.cancer.gov/types/prostate/hp/prostate-treatment-pdq>.
9. **Rübben, H.** *Uroonkologie*. 6. Aufl. Berlin Heidelberg : Springer, 2014. S. 519-31.
10. **Bratt, O.** Hereditary prostate cancer: clinical aspects. *The Journal of Urology*. 2002, 168(3): 906-13.

11. **Lo Iacomo, M. et al.** Retrospective study testing next generation sequencing of selected cancer-associated genes in resected prostate cancer. *Oncotarget, Advanced Publications*. 2016. www.impactjournals.com/oncotarget/.
12. **STATISTIK AUSTRIA.** Krebserkrankungen in Österreich 2016. www.statistik.at. [Online] 2016. [Zugriff am: 10. 02. 2016.]
13. **IARC, International Agency for Research on Cancer.** Eucan Factsheets Prostate Cancer 2012. [Online] 2012. [Zugriff am: 11. 02 2016.] <http://eco.iarc.fr/eucan/CancerOne.aspx?Cancer=29&Gender=1>.
14. **Siegel, R. L. et al.** Cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015, 65: 5-29.
15. **IARC, International Agency for Research on Cancer.** Glococan: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012: Prostate Cancer. [Online] 2016. [Zugriff am: 11. 02. 2016.] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
16. **Djavan, B.** *Urologie und Urologische Chirurgie*. 1. Aufl. Wien : Facultas, 2006. S. 104-12.
17. **Mottet, N. et al.** Prostate Cancer Guidelines. *EAU - European Association of Urology*. [Online] updated 2016. [Zugriff am: 26. 03. 2016.] <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>.
18. **Illic, D. et al.** Screening for Prostate Cancer. *Cochrance Database of Systematic Review*. 2013, Issue 1.
19. **Loeb, S. et al.** Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *European Urology*. 2014, 65(6): 1045-55.
20. **Barry, M. J.** Screening for prostate cancer - the controversy that refuses to die. *New England Journal of Medicine*. 2009, 360: 1351-54.
21. **Hayes, J. H., Barry, M. J.** Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*. 2014, 311(11): 1143-4.

22. **Draisma, G. et al.** Lead time and overdetektion due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003, 75(12): 868-78.
23. **Hugosson, J. et al.** Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *The Lancet Oncology*. 2010, 11(8): 725-32.
24. **Smeenge, M. et al.** Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *British Journal of Urology International*. 2012, 110: 942–48.
25. **Smith, J. A. Jr et al.** Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *The Journal of Urology*. 1997, 157(3): 902-6.
26. **Okotie, O. T. et al.** Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*. 2007, 70(6): 1117-20.
27. **Mistry, K., Cable G.** Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *The Journal of the American Board of Family Practice*. 2003, 16(2): 95-101.
28. **Topol, E. J.** Interview with Richard J. Albin: PSA Test Is Misused, Unreliable, Says the Antigen's Discoverer. *Medscape*. [Online] 2014. [Zugriff am: 21. 03. 2016.] <http://www.medscape.com/viewarticle/828854>.
29. **Greene, K. L. et al.** Prostate specific antigen best practice statement: 2009 update. *The Journal of Urology*. 2013, 189(1 Suppl): 2-11.
30. www.urologielehrbuch.de. PSA (Prostataspezifisches Antigen). [Online] 2015. [Zugriff am: 22. 02. 2016.] http://www.urologielehrbuch.de/tumormarker_psa.html.
31. **Börgemann, C. et al.** Früherkennung von Prostatakarzinomen. Ist die Untersuchung des Serum-PSA alleine ausreichend?. *Der Urologe*. 2010, 49: 1351-5.

32. **Catalona, W. J.** Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 1991, 324:1156-61.
33. **Oberpenning, F. et al.** Semi-quantitative immunochromatographic test for prostate specific antigen in whole blood: tossing the coin to predict prostate cancer? *European Urology*. 2003, 43(5): 478-84.
34. **Thompson, I. M. et al.** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng per milliliter. *The New England Journal of Medicine*. 2004, 350: 2239-46.
35. **Catalona, W. J.** Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *The Journal of Urology*. 1994, 152(6 Pt 1): 2037-42.
36. **Ferro, M. A. et al.** Tumour markers in prostatic carcinoma. A comparison of prostate-specific antigen with acid phosphatase. *British Journal of Urology*. 1987, 60(1):69-73.
37. **Stamey, T. A. et al.** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *The New England Journal of Medicine*. 1987, 317:909-16.
38. **Catalona, W. J. et al.** Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *The Journal of Urology*. 1994, 151(5): 1283-90.
39. **Roobol, M. J. et al.** A risk-based strategy improves prostate-specific antigen-driven detection of prostate cancer. *European Urology*. 2010, 57(1): 79-85.
40. **Hergan, L. et al.** Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: a meta-analysis. *Urology*. 2007, 69(3): 520-5.
41. **Eastham, J. A. et al.** Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA - The Journal of the American Medical Association*. 2003, 289(20): 2695-700.

42. **Stephan, C. et al.** Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. *Clinical Chemistry*. 2006, 52(1): 59-64.
43. **SWOP - Prostate Cancer Research Foundation, Rotterdam.**
www.prostatecancer-riskcalculator.com. [Online] 2016. [Zugriff am: 26. 03. 2016.]
44. **Renfer, L. G. et al.** Is ultrasound guidance necessary for transrectal prostate biopsy? *The Journal of Urology*. 1995, 154(4): 1390-91.
45. **Hara, R. et al.** Optimal approach for prostate cancer detection as initial biopsy: prospective randomized study comparing transperineal versus transrectal systematic 12-core biopsy. *Urology*. 2008, 71(2): 191-5.
46. **Eichler, K. et al.** Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *The Journal of Urology*. 2006, 175(5): 1605-12.
47. **Eskew, L. A. et al.** Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *The Journal of Urology*. 1997, 157(1): 199-203.
48. **Zani, E. L.** Antibiotic prophylaxis for transrectal prostate biopsy. *The Cochrane Database of Systematic Review*. 2011, 11(5): CD006576.
49. www.medfuehrer.de. [Online] 2016. [Zugriff am: 01. 04. 2016.]
<http://www.medfuehrer.de/Prostatabiopsie>.
50. **Höttl, W. et al.** Prostatabiopsie. Leitlinien des Arbeitskreises für Urologische Onkologie AUO der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*. 2008, 15(4) (Ausgabe für Österreich): 7-13.
51. **Davidson, D. et al.** Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *The Journal of Urology*. 1995, 154(4): 1295-9.
52. **Iczkowski, K. A. et al.** Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. *Urology*. 1998, 51(5): 749-57.

53. **Borboroglu, P. G.** Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *The Journal of Urology*. 2001, 166(3): 866-70.
54. **Koca, O. et al.** Significance of atypical small acinar proliferation and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in prostate biopsy. *Korean Journal of Urology*. 2011, 52(11): 736-40.
55. **Epstein, J. I., Herawi, M.** Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *The Journal of Urology*. 2006, 175(3 Pt 1): 820-34.
56. **Netto, G. J., Epstein, J. I.** Widespread high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostatic needle biopsy: a significant likelihood of subsequently diagnosed adenocarcinoma. *The American Journal of Surgical Pathology*. 2006, 30(9): 1184-8.
57. **Turkbey, B. et al.** Multiparametric prostate magnetic resonance imaging in the evaluation of prostate cancer. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2015, 00: 00-00.
58. —. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection - histopathologic correlation. *Radiology*. 2010, 255(1): 89-99.
59. **Schoots, I. G. et al.** MRI targeted biopsy may enhance diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound guided biopsy: a systematic review and meta-analysis. *European Urology*. 2015, 68(3): 438-50.
60. **Peltier, A. et al.** Results of comparative analysis of magnetic resonance imaging-targeted versus three-dimensional transrectal ultrasound prostate biopsies: size does matter. *Scandinavian Journal of Urology*. 2016, 12: 1-5.
61. **Sökeland, J., Schulze, H., Rübber, H.** *Taschenlehrbuch Urologie*. 14.Aufl. Stuttgart New York : Thieme Verlag, 2008. S. 329-41.
62. **UICC, Union for International Cancer Control.** *TNM Klassifikation maligner Tumoren*. [Hrsg.] Wittekind, Ch., Meyer H. J. ;7. Aufl. Weinheim : Wiley-CH Verlag, 2010. S. 229-33.

63. electronic learning, Institute of Pathology Heidelberg. *Spezielle Pathologie: Prostatakarzinom*. [Online] updated 2012. [Zugriff am: 03. 04. 2016.] https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/texte_s/695.
64. **Irish, Cancer Society**. Grading prostate cancer. *www.cancer.ie*. [Online] updated: Jan. 2015. [Zugriff am: 08. 03. 2016.] <http://www.cancer.ie/cancer-information/prostate-cancer/further-tests#sthash.Niqcj3OA.dpbs>.
65. **D'Amico, A. V.** Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998, 280(11):, S. 269-74.
66. **Wolff, J., Altwein, J. E.** *Prostatakarzinom: Grundlagen und Therapie*. Berlin Heidelberg : Springer, 2004. S. 4.
67. **Bubendorf, L. et al.** Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Human Pathology*. 2000, 31(5): 578-83.
68. **Coleman, R. E.** Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clinical Cancer Research*. 2006, 12(2): 6243-49.
69. **Hensel, J., Thalmann, G. N.** Biology of bone metastases in prostate cancer. *Urology*. 2016, 92: 6-13.
70. **Shen, G.** Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiology*. 2014, 43(11): 1503-13.
71. **Pinaquy, J. B. et al.** Comparative effectiveness of [(18) F]-fluorocholine PET-CT and pelvic MRI with diffusion-weighted imaging for staging in patients with high-risk prostate cancer. *The Prostate*. 2015, 75(3): 323-31.
72. **Abuzallouf, S. et al.** Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *The Journal of Urology*. 2004, 171: 2122-27.
73. **Briganti, A. et al.** When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *European Urology*. 2010, 57: 551-8.

74. **Thomsen, F. B. et al.** Active surveillance for clinically localized prostate cancer— A systematic review. *Journal of Surgical Oncology*. 2014, 109(8): 830-5.
75. **Bruinsma, S. M. et al.** Active surveillance for prostate cancer: a narrative review of clinical guidelines. *Nature Reviews Urology*. 2016, 13: 151-167.
76. **Charlson, M. E. et al.** A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987, 40(5): 373-83.
77. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. [Online] updated 2014. [Zugriff am: 09. 04. 2016.]
<http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>.
78. **Albertsen, P. C. et al.** Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011, 29(10): 1335-41.
79. **Bianco, F. J. et al.** Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function ("trifecta"). *Urology*. 2005, 66(Suppl.5A): 83-94.
80. **Tooher, R. et al.** Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *The Journal of Urology*. 2006, 175: 2011-17.
81. www.urologielehrbuch.de. Retropubische Radikale Prostatektomie. [Online] 2016. [Zugriff am: 27. 04 2016.]
http://www.urologielehrbuch.de/retropubische_radikale_prostatektomie.html.
82. **Rabbani, F. et al.** Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *The Journal of Urology*. 2000, 164: 1929-34.
83. **Park, Y. H. et al.** Effect of nerv-sparing radical prostatectomy on urinary continence in patients with preoperative erectile dysfunction. *International Neurourological Journal*. 2016, 20: 69-74.
84. **Stackl, W.** Die radikale perineale Prostatektomie. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*. 2004, 11(Sonderheft 6) (Ausgabe für Österreich): 9-10.

85. **May, M. et al.** Radical retropubic vs. radical perineal prostatectomy: a comparison of relative benefits in four urban hospitals. *Urologic Nursing*. 2007, 27(6): 519-26.
86. **Bill-Axelsson, A. et al.** Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England Medical Journal of Medicine*. 2014, 370: 932-42.
87. **Porpiglia, F. et al.** Randomised controlled trial comparing laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy. *European Urology*. 2013, 63: 606-14.
88. **Asimakopoulos, A. D. et al.** Randomized comparison between laparoscopic and robot-assisted nerve-sparing radical prostatectomy. 2011. *The Journal of Sexual Medicine*, 8: 1508-12.
89. **Gandaglia, G. et al.** Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era. *Journal of Clinical Oncology*. 2014, 32: 1419-26.
90. **Ramsay, C. et al.** Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technology Assessment*. 2012, 16(41).
91. **Stöver, I., Feyer, P.** *Praxismanual Strahlentherapie*. Berlin Heidelberg : Springer, 2010. S. 21, 200-07.
92. **Thompson, I. M. et al.** Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of Urology*. 2009, 181(3): 956-62.
93. **Swanson, G. P. et al.** Update of SWOG 8794: adjuvant radiotherapy for pT3 prostate cancer improves metastasis free survival. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. 2008, 72(1)Suppl.: 31.
94. **Buhleier, Th., Zierhut, D.** Prostatakarzinom. [Hrsg.] M. Wannemacher et al. *Strahlentherapie*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg : Springer, 2013, S. 723-44.

95. **Dearnaley, D. P. et al.** Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014, 15: 464-73.
96. **Morris, D. E. et al.** Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate-cancer: an ASTRO outcomes initiative. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. 2005, 62(1): 3-19.
97. **Ling, C. C. et al.** From IMRT to IGRT: frontierland or neverland?. *Radiotherapy and Oncology*. 2006, 78(2): 119-22.
98. **Yu, T. et al.** The effectiveness of intensity modulated radioation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: a meta-analysis of the literatures. *PLoS ONE*. 2016, 11(5): e0154499.
99. Strahlentherapie Uniklinikum Graz. [Online] updated 2012. [Zugriff am: 24. 05. 2016.]
<http://strahlentherapie.uniklinikumgraz.at/Patientenbetreuung/Ambulanzen/Teletherapie/Linearbeschleuniger/Seiten/IMRT.aspx>.
100. **Alber, M. et al.** Fluenzmodulierte Strahlentherapie (IMRT). [Hrsg.] M. Bamberg, M. Molls und H. Sack. *Radioonkologie Grundlagen*. München Wien New York : Zuckschwerdt, 2009, Bd. 1, S. 189-201.
101. **Thilmann, C. et al.** Intensitätsmodulierte Strahlentherapie. [Hrsg.] M. Wannemacher et al. *Strahlentherapie*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg : Springer, 2013, S. 271-86.
102. Strahlentherapie Uniklinikum Graz. [Online] updated 2012. [Zugriff am: 24. 05. 2016.]
<http://strahlentherapie.uniklinikumgraz.at/Patientenbetreuung/Ambulanzen/Teletherapie/Linearbeschleuniger/Seiten/IGRT.aspx>.
103. Strahlentherapie Uniklinikum Graz. [Online] updated 2012. [Zugriff am: 24. 05. 2016.]
<http://strahlentherapie.uniklinikumgraz.at/Patientenbetreuung/Ambulanzen/Teletherapie/Linearbeschleuniger/Seiten/Goldmarker.aspx>.

104. www accuray.com. [Online] 2016. [Zugriff am: 20. 05. 2016.]
www accuray.com/treatment-centers.
105. **Wannenmacher, M. et al.** Allgemeine Grundlagen. [Hrsg.] M. Wannenmacher et al. *Strahlentherapie*. 2. Aufl. Berlin Heidelberg : Springer, 2013, S. 3-10.
106. **Baltas, D. et al.** Brachytherapie: Radionuklide, Strahlenquellen und Methoden. [Hrsg.] M. Bamberg, M. Molls und H. Sack. *Radioonkologie Grundlagen*. 2. Aufl. München Wien New York : Zuckschwerdt, 2009, Bd. 1, S. 35-42.
107. **Grimm, P. et al.** Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *British Journal of Urology International*. 2012, 109(Suppl.s1): 22-29.
108. **Wilson, C. et al.** Ten-year outcomes using low dose rate brachytherapy for localised prostate cancer: An update to the first Australian experience. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. 2016, doi: 10.1111/1754-9485. 12453 (Epub ahead of print).
109. **Zamboglou, N. et al.** Brachytherapie: Bildverarbeitung und Bestrahlungsplanung. [Hrsg.] M. Bamberg, M. Molls und H. Sack. *Radioonkologie Grundlagen*. 2. Aufl. München Wien New York : Zuckschwerdt, 2009, Bd. 1, S. 173-88.
110. **Morton, G.C. et al.** High-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: rationale and technique. *Journal of Contemporary Brachytherapy*. 2014, 6(3): 323-30.
111. **Bolla, M. et al.** External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *The Lancet. Oncology*. 2010, 11(11): 1066-73.
112. **Castle, K. O. et al.** Is androgen deprivation therapy necessary in all intermediate-risk prostate cancer patients treated in the dose escalation era? *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. 2013, 85(3): 693-9.

113. **Zumsteg, Z. S. et al.** Short-term androgen-deprivation therapy improves prostate cancer-specific mortality in intermediate-risk prostate cancer patients undergoing dose-escalated external beam radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics.* 2013, 85(4): 1012-7.
114. **Pagliarulo, V. et al.** Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *European Urology.* 2012, 61(1): 11-25.
115. **Figg, W., Chau, C. H., Small, E. J.** *Drug Management of Prostate Cancer.* New York Dordrecht Heidelberg London : Springer, 2010. S. V (Vorwort).
116. **Schally, A. V., Block, N. L.** Luteinizing hormone-releasing hormone and its agonistic, antagonistic, and targeted cytotoxic analogs in prostate cancer. [Hrsg.] W. D. Figg, C. H. Chau und E. J. Small. *Drug Management of Prostate Cancer.* New York Dordrecht Heidelberg London : Springer, 2010, S. 27-39.
117. **Schmelz, H. U., Sparwasser, Ch., Weidner, W., [Hrsg.].** *Facharztwissen Urologie: Differenzierte Diagnostik und Therapie.* 3 Aufl. Berlin Heidelberg : Springer Verlag, 2014. S. 243-45.
118. www.diagnosia.com. [Online] Diagnosia Internetservice GmbH. [Zugriff am: 30. 04. 2016.] www.diagnosia.com/at/wirkstoffe.
119. **Engel, J. et al.** AEZS-108: a targeted cytotoxic analog of LHRH for the treatment of cancers positive for LHRH receptors. *Expert Opinion on Investigational Drugs.* 2012, 21(6): 891-899.
120. **Barve, A. et al.** Prostate cancer relevant antigens and enzymes for targeted drug delivery. *Journal of Controlled Release.* 2014, 187: 118-32.
121. **Shen, H. C. et al.** Androgen receptor antagonists. [Hrsg.] W. D. Figg, C. H. Chau und E. J. Small. *Drug Management of Prostate Cancer.* New York Dordrecht Heidelberg London : Springer, 2010, S. 71-82.
122. **Klotz, L. H. et al.** Longterm followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy. *Journal of Urology.* 2003, 170(3): 791-4.

123. **Ockrim, J. et al.** Therapy insight: parenteral estrogen treatment for prostate cancer - a new dawn for an old therapy. *Nature Clinical Practice Oncology*. 2006, 3(10): 552-63.
124. **Friedlander, T. W., Ryan, Ch. J.** Adrenal androgen synthesis inhibitor therapies in castration-resistant prostate cancer. [Hrsg.] W. D. Figg, C. H. Chau und E. J. Small. *Drug Management of Prostate Cancer*. New York Dordrecht Heidelberg London : Springer, 2010, S. 91-100.
125. **Elfiky, A. A., Kelly, W. K.** Bevacizumab in advanced prostate cancer. [Hrsg.] W. D. Figg, C. H. Chau und E. J. Small. *Drug Management of Prostate Cancer*. New York Dordrecht Heidelberg London : Springer, 2010, S. 207-214.
126. **Madan, R. A. et al.** Cancer immunology, immunotherapeutics, and vaccine approaches. [Hrsg.] W. D. Figg, C. H. Chau und E. J. Small. *Drug Management of Prostate Cancer*. New York Dordrecht Heidelberg London : Springer, 2010, S. 305-19.
127. **Haltermann, P. et al.** Mitoxantrone. [Hrsg.] W. D. Figg, C. H. Chau und E. J. Small. *Drug Management of Prostate Cancer*. New York Dordrecht Heidelberg London : Springer, 2010, S. 125-46.
128. **Sissung, T. M., Figg, W. D.** Clinical pharmacology and pharmacogenetics of chemotherapy in prostate cancer. [Hrsg.] W. D. Figg, C. H. Chau und E. J. Small. *Drug Management of Prostate Cancer*. New York Dordrecht Heidelberg London : Springer, 2010, S. 163-77.
129. **Tannock, I. F. et al.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2004, 351(15): 1502-12.
130. **Pertylak, D. P. et al.** Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2004, 351: 1513-20.
131. **de Wit, R.** New hope for patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *European Urology*. 2006, Suppl.5: 817-23.

132. **Berthold, D. R. et al.** Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, 26(2): 245-5.
133. **Cotter, K. et al.** Contemporary management of prostate cancer. *F1000 Research 2016*. 2016, 5(F1000 Faculty Rev): 179.
134. **Boorjian, S. A. et al.** A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. *European Urology*. 2012, 61(4): 664-75.
135. **Tollefson, M. K. et al.** Lifelong yearly prostate specific antigen surveillance is not necessary for low risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *The Journal of Urology*. 2010, 184(3): 925-9.
136. **Shahabi, A. et al.** Predictors of time to biochemical recurrence in a radical prostatectomy cohort within the PSA-era. *Canadian Urological Association Journal*. 2016, 10(1-2): E17-22.
137. **Boccon-Gibod, L. et al.** Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a european consensus. *The International Journal of Clinical Practice*. 2004, 58(4): 382-90.
138. **Rauchenwald, M. et al.** Das biochemische Rezidiv beim Prostatakarzinom. *Journal für Urologie und Urogynäkologie*. 2010, 17(Sonderheft 2)(Ausgabe für Österreich): 6-11.
139. **Roach III, M. et al.** Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics*. 2006, 65(4): 965-74.
140. **Sack, H.** Geschichte der Strahlentherapie in Deutschland. [Hrsg.] M. Bamberg, M. Molls und H. Sack. *Radioonkologie Grundlagen*. 2. Aufl. München Wien New York : Zuckschwerdt, 2009, Bd. 1, S. 1-8.

141. **Freund, L.** *Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte.* Berlin Wien : Urban & Schwarzenberg, 1903. S. 188-89, [Zugriff am: 25.05.2016] auf <https://archive.org/details/grundrissderges00freugoog>.
142. Universitätsklinik für Strahlentherapie Wien. *Geschichte der Strahlentherapie am AKH Wien/MedUni Wien.* [Online] [Zugriff am: 24. 05. 2016.] <https://strahlentherapie.meduniwien.ac.at/allgemeine-informationen/geschichte-der-strahlentherapie-am-akh-wien-meduni-wien/>.
143. Radioonkologie Charité. [Online] 2016. [Zugriff am: 24. 05. 2016.] http://radioonkologie.charite.de/strahlentherapie/bestrahlungstechniken/geschichte_der_strahlentherapie/.
144. *Die Geschichte der Krebsmedizin ist keine herkömmliche Erfolgsstory.*
Straumann, F. 18. 11. 2010, Tages-Anzeiger.
<http://www.tagesanzeiger.ch/wissen/medizin-und-psychologie/Die-Geschichte-der-Krebsmedizin-ist-keine-herkoemmliche-Erfolgsstory-/story/27350153>.
145. Strahlentherapie Uniklinikum Graz. [Online] 2012. [Zugriff am: 24. 05. 2016.] <http://strahlentherapie.uniklinikumgraz.at/Patientenbetreuung/Ambulanzen/Teletherapie/Linearbeschleuniger/Seiten/default.aspx>.
146. **Belka, C. et al.** Mechanismen und Formen des Zelltodes. [Hrsg.] M. Bamberg, M. Molls und H. Sack. *Radioonkologie Grundlagen.* 2. Aufl. München Wien New York : Zuckschwerdt, 2009, Bd. 1, S. 237-50.
147. **Nüsslin F., Kneschaurek, P.** Allgemeine Strahlungsphysik und Dosimetrie. [Hrsg.] M. Bamberg, M. Molls und H. Sack. *Radioonkologie Grundlagen.* 2.Aufl. München Wien New York : Zuckschwerdt, 2009, Bd. 1, S. 9-21.
148. **Grosu, A. L. et al.** Bildgebung und Bildverarbeitung. [Hrsg.] M. Bamberg, M. Molls und H. Sack. *Radioonkologie Grundlagen.* 2. Aufl. München Wien New York : Zuckschwerdt, 2009, S. 127-42.
149. **Richter, J., Flentje, M.** Zielvolumenkonzepte, Dosisspezifikation, Bestrahlungsplanungssysteme. [Hrsg.] M. Bamberg, M. Molls und H. Sack. *Radioonkologie Grundlage.* 2.Aufl. München Wien New York : Zuckschwerdt, 2009, Bd. 1, S. 143-52.

150. **Berthelsen, A. K. et al.** What's new in target volume definition for radiologists in ICRU Report 71? How can the ICRU volume definitions be integrated in clinical practice? *Cancer Imaging*. 2007, 7(1): 104-116.
151. **Baumann, M., Krause, M.** Linear-quadratisches Modell und Fraktionierung. [Hrsg.] M. Bamberg, M. Molls und H. Sack. *Radioonkologie Grundlagen*. 2.Aufl. München Wien New York : Zuckschwendt, 2009, Bd. 1, S. 251-67.
152. **Owen, J. R. et al.** Effect of radiotherapy fraction size on tumour control in patients with early-stage breast cancer after local tumour excision: long-term results of a randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2006, 7: 467-71.
153. **Hegemann, N. S. et al.** Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer. *Radiation Oncology*. 2014, 9: 275.
154. **Riesenbeck, D.** Supportivtherapie (Folge 12): Nebenwirkungen der Strahlentherapie im Beckenbereich. *Im Fokus Onkologie*. 2001, 2001/8, S. <https://www.yumpu.com/de/document/view/24967748/nebenwirkungen-der-strahlentherapie-im-becken>.
155. **Goldner, G. et al.** Prostate cancer radiotherapy in Austria. Overview on number of patients, intention to treat, and treatment techniques bases on data from 2007. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2011, 187: 279-83.
156. **Hagan, M. et al.** Comparison of adjuvant versus salvage radiotherapy policies for postprostatectomy radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2004, 59(2): 329-40.
157. **Boorjian, S. A. et al.** Radiation therapy after radical prostatectomy: impact on metastasis and survival. *The Journal of Urology*. 2009, 182: 2708-15.
158. **Stephenson, A. J. et al.** Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Journal of Clinical Oncology*. 2007, 25(15): 2035-41.
159. **Briganti, A. et al.** Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *European Urology*. 2014, 66: 479-86.

160. **Bartkowiak, D. et al.** The PSA-response to salvage radiotherapy after radical prostatectomy correlates with freedom from progression and overall survival. *Radiotherapy and Oncology*. 2016, 118: 131-5.
161. **Pfister, D. et al.** Early salvage radiotherapy following radical prostatectomy. *European Urology*. 2014, 65: 1034-43.
162. **Stephenson, A. J. et al.** Postoperative radiation therapy for pathologically advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *European Urology*. 2012, 61(3): 443-51.
163. **Trock, B. J. et al.** Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008, 299(23): 2760-2769.
164. **Van der Kwast, T. H. et al.** Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *Journal of Clinical Oncology*. 2007, 25(27): 4178-86.
165. **DaPozzo, L. F. et al.** Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastases treated by pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *European Urology*. 2009, 55: 1003-11.
166. **Bolla, M. et al.** Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2012, 380: 2018-27.
167. **Wiegel, T. et al.** Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *Journal of Clinical Oncology*. 2009, 27: 2924-30.
168. **Thompson, I. M. et al.** Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2006, 296(19): 2329-35.