

Prospektive randomisierte multizentrische Studie
zur Behandlung von Patienten
mit histologisch gesichertem Lokalrezidiv
nach radikaler Prostatovesikulektomie

**Neoadjuvante totale Androgenblockade
plus perkutane Strahlentherapie**

versus

alleinige perkutane Strahlentherapie

Studienprotokoll

Eine Studie der Arbeitsgemeinschaften
Radiologische Onkologie und
Urologische Onkologie (AP 31/00)
der Deutschen Krebsgesellschaft

Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin

Inhaltsverzeichnis

Studienleitung, Adressen	5
Protokollkomitee, physikalische Qualitätskontrollgruppe, Externes Gutachtergremium	6
1 Ziele der Studie und Kurzfassung	7
2 Hintergrund	8
2.1 Allgemeiner Hintergrund	8
2.2 Strahlentherapie bei ansteigendem PSA nach radikaler Prostatektomie ohne histologische Sicherung	8
2.3 Neoadjuvante Hormontherapie in Verbindung mit einer perkutanen Strahlentherapie in der primären Therapie des Prostatakarzinoms	10
2.4 Urologische- und strahlentherapeutische Optionen bei histologisch gesichertem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie	11
2.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie und Hormontherapie	12
2.6 Schlußfolgerungen und Begründung der Behandlungsarme	13
3 Prätherapeutisches Vorgehen	13
3.1 Einschlusskriterien	13
3.2 Ausschlusskriterien	14
3.3 Obligate Voruntersuchungen	14
3.4 TNM-Klassifikation	14
3.5 Aufklärung des Patienten	14
3.6 Randomisation	15
4 Urologische Therapie, Strahlentherapie, Supportivmaßnahmen	15
4.1 Urologische Therapie - Studienmedikation	15
4.2 Strahlentherapie	16
4.2.1 Beginn der Strahlentherapie	16
4.2.2 Dosisverschreibung und Dosishomogenität	16
4.2.3 Therapieplanung	16
4.2.4 Therapiesimulation	16
4.2.5 Therapieapplikation	16
4.2.6 Definition des Zielvolumens	17
4.2.7 Gesamtdosis	17
4.3 Kriterien des Tumorprogresses	17
4.3.1 Definition des lokalen und systemischen Progresses	17
4.3.2 Vorgehen bei nachgewiesenem Progress	17
5 Pathologische Begleituntersuchungen	17
6 Untersuchungen während der Therapie und Nachuntersuchungen	18
6.1 Erhebung der Lebensqualität	18
6.2 Zeitplan der Kontrolluntersuchungen	18
7 Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse	19

8 Individuelle Abbruchkriterien	19
9 Endpunkte und Biometrie	19
9.1 Studiendesign	19
9.2 Zielkriterien	20
9.3 Datenmanagement	20
9.4 Fragestellung und Hypothesen	20
9.5 Fallzahlkalkulation	21
9.6 Auswertungskategorien der Patienten	22
9.7 Statistische Verfahren	22
9.8 Zwischenauswertung und Abschlußbericht	23
10 Publikationen	24
11 Qualitätssicherung und Aufklärung der Patienten	24
12.1 Medizinische und physikalische Qualitätskontrolle	24
12.2 Daten-Monitoring	24
12 Versicherung	25
13 Ethische Aspekte	25
14 Zeitlicher Rahmen der Studie	25
15 Literaturverzeichnis	26
15.1 Allgemeiner Teil	26
15.2 Biometrischer Teil	29
Beteiligte Institutionen, Unterschriften	30
Anhang	31
1. Dokumentation der Akut-Reaktionen nach dem RTOG-Score	
2. Dokumentation der Spät-Nebenwirkungen nach dem RTOG-Score	

3. Klinische Gradeinteilung der Streßinkontinenz
4. Berechnung der PSA-Verdopplungszeit
5. Dokumentationsbögen
 - 5.1 Dokumentation Ersterhebung
 - 5.2 Dokumentation Patho-morphologische Aufarbeitung
 - 5.3 Patientenanmeldung
 - 5.4 Patientenanmeldung
 - 5.5 Dokumentation der Strahlentherapie
 - 5.6 Dokumentation der Frühreaktionen
 - 5.7 Dokumentation Nachuntersuchung
 - 5.8 Dokumentation bei nachgewiesenem Progress
 - 5.9 Dokumentation Todesursache
 - 5.10 Dokumentation Abschlussdaten
6. Nachsorge-Verlaufsschema
7. Patienteninformation
8. Einwilligungserklärung
9. Fragebogen zur Gesundheitlichen Verfassung (LQ)
10. Versicherungsnachweis
11. Unerwünschte Ereignisse / Adverse Event und Serious Adverse Event
12. Adressen teilnehmender Kliniken
13. Beispiel für eine Zielvolumendefinition (PTV)

STUDIENLEITUNG

Prof. Dr. med. T. Wiegel
(Studienleiter)

Prof. Dr. med. W. Hinkelbein

Abteilung für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Prof. Dr. med. K. Miller

Urologische Klinik
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

REFERENZPATHOLOGIE

Prof. Dr. med. S. Störkel

Institut für Pathologie
Klinikum Wuppertal GmbH
Universität Witten-Herdecke
Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal

REFERENZLABOR

Prof. Dr. med. R. Tauber

Institut für Klinische Chemie
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

BIOMETRIE

Dr. A. Hinke

WiSP
Geschwister-Scholl-Straße 53a
40789 Monheim
Telefon: 02173 / 6 30 76
Fax: 02173 / 6 23 97

RANDOMISATION UND DATENMONITORING

Dr. med. D. Bottke

Abteilung für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Telefon: 030 / 8445 - 3051/-3053
Fax: 030 / 8445 - 4463

WICHTIGE RUF- und FAXNUMMERN:

- **RANDOMISATION / Organisatorische Unklarheiten mit Erhebungsbögen**
- **MEDIZINISCHE FRAGEN zum Protokoll oder zu den Erhebungsbögen**

Telefon: 030 / 8445 - 3051/-3053; Fax: 030 / 8445 - 4463

Dr. med. D. Bottke, Abteilung für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Benjamin Franklin
in Vertretung: Dr. med. S. Höcht

Protokollkomitee

Prof. Dr. R. Engenhardt-Cabillic, Universität Marburg (Radioonkologie)

Priv. Doz. Dr. T. Gasser, Universitätsspital Basel (Urologie)

Prof. Dr. Hoffmann, Universität Marburg (Urologie)

Dr. A. Hinke (Biometrie)

Prof. Dr. W. Hinkelbein, Freie Universität Berlin (Radioonkologie)

Prof. Dr. K. Miller, Freie Universität Berlin (Urologie)

Prof. Dr. M. Molls, Technische Universität München (Radioonkologie)

PD Dr. H. Piechota, Universität Münster (Urologie)

Prof. Dr. R. Pötter, Universität Wien (Radioonkologie)

Dr. U. Steiner, Freie Universität Berlin (Urologie)

Prof. Dr. S. Störkel, Universität Witten-Herdecke (Pathologie)

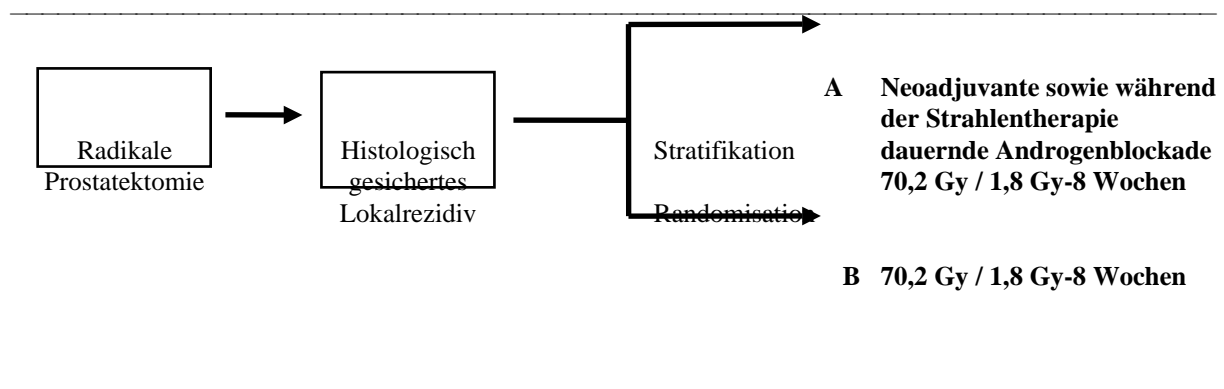
Prof. Dr. T. Wiegel, Freie Universität Berlin (Radioonkologie)

Prof. Dr. L. Weißbach, Krankenhaus Am Urban Berlin (Urologie)

Prof. Dr. N. Willich, Universität Münster (Radioonkologie)

1. Ziele der Studie und Kurzfassung

Es soll in einer multizentrisch-randomisierten Untersuchung zur Behandlung von Patienten mit histologisch gesichertem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatovesikulektomie ohne Nachweis von Fernmetastasen eine neoadjuvante Hormontherapie über 12 Wochen in Verbindung mit einer perkutanen Strahlentherapie und gleichzeitiger Weiterführung der Hormontherapie über weitere 12 Wochen mit einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie verglichen werden. Eingeschlossen werden Patienten mit einem histologisch gesicherten Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie primär im Stadium pN0, deren PSA postoperativ nicht mehr nachweisbar war. Bei der Strahlentherapie werden 5 wöchentliche Fraktionen von jeweils 1,8 Gy bis zu einer summierten Enddosis von 70,2 Gy appliziert.



Das **Hauptzielkriterium** der Untersuchung ist das PSA-negative progressionsfreie Intervall. Es soll geprüft werden, ob durch eine neoadjuvante Hormontherapie plus Strahlentherapie gegenüber einer alleinigen Strahlentherapie der Anteil PSA-negativer progressionsfreier Patienten (PSA < 0,2 ng/ml) im follow-up um 15% angehoben werden kann.

Nebenzielkriterien sind die mediane Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen, die Bewertung eines stabilen PSA-Wertes, der nicht in den Nullbereich abfällt, die lokale Tumorkontrolle, das Gesamtüberleben und die Lebensqualität.

Zusätzlich werden physikalische und medizinische Qualitätskontrolluntersuchungen durchgeführt.

2. Hintergrund

2.1 Allgemeiner Hintergrund

Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, daß sowohl die Inzidenz als auch die Mortalitätsraten des Prostatakarzinoms in den letzten Jahrzehnten stetig steigen. So stellt das Prostatakarzinom beispielsweise in der Bundesrepublik nach dem Bronchialkarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache beim Mann dar. Inwieweit verbesserte diagnostische Methoden wie der transrektale Ultraschall und das Prostata-Spezifische Antigen (PSA) als Tumormarker dabei eine Rolle spielen, ist noch nicht abschließend geklärt.

Mit der Einführung des PSA in die Verlaufskontrolle nach radikaler Prostatektomie (RP) oder Strahlentherapie (RT) wurde die Häufigkeit der "treatment failures" bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom deutlicher. In dieser Patientengruppe wiesen verschiedene Untersucher innerhalb eines Zeitraums von 3 bis 5 Jahren nach Therapie, sowohl RP als auch RT mit und/oder Hormontherapie, je nach Tumorstadium pT3a oder b einen Anstieg des PSA-Wertes als Zeichen eines lokalen und/oder systemischen Progresses bei 35 % bis 75% der Behandelten nach [5, 8, 15, 30, 35]. Wie unter anderem die Arbeiten von Lightner et al. [18], Schellhammer et al. [27] und Connolly et al. [7] zeigen, die bei 35% - 54 % klinisch unauffälligen Patienten (d. h. ohne lokales Rezidiv oder Fernmetastasen) mit PSA-Anstieg nach RP durch Stanzbiopsien aus dem Anastomosenbereich ein Lokalrezidiv nachweisen konnten, wurde das Problem des Lokalrezidives bisher eher unterschätzt. Diese Patienten mit lokalem Rezidiv haben ein vielfach erhöhtes Risiko eines systemischen Progresses [30].

Bis vor kurzem wurden diese Patienten erst relativ spät bei hohen PSA-Werten therapiert. Bedingt durch die Möglichkeiten und die vermehrte Akzeptanz des PSA-Monitorings gelangen diese Patienten heutzutage früher zur Diagnose. Da gerade in den letzten 2 Jahren eine Vielzahl von Publikationen zur Therapie bei PSA-Anstieg ohne histologische Sicherung erschienen sind, rückt auch das Problem des histologisch gesicherten Rezidivs vermehrt in das klinische Interesse [10, 13, 15, 23, 25, 33, 35, 39].

2.2 Strahlentherapie bei ansteigendem PSA nach radikaler Prostatektomie ohne histologische Sicherung

Der Einsatz der Strahlentherapie bei PSA-Anstieg ist problematisch, weil primär grundsätzlich nicht zwischen lokalem Tumorprogreß und Fernmetastasen unterschieden werden kann. Das gilt insbesondere dann, wenn Stanzbiopsien aus der urethro-vesicalen Anastomose negativ sind und bildgebend kein Tumor nachweisbar ist. In 3 größeren Untersuchungen wurde die Frage geprüft, ob bei Patienten mit PSA-Anstieg oder persistierendem PSA-Wert nach RP ohne bildgebenden Hinweis auf ein Lokalrezidiv (unter Einschluß des transrektalen Ultraschalls) stanzbiopsisch Tumor nachweisbar ist. Dabei konnte gezeigt werden, daß zwischen 35% und 54% der Patienten Tumor im Bereich der Anastomose aufwiesen. Daraus ist zu folgern, daß der Anteil der Patienten mit lokalem Tumor im ehemaligen Prostata- und Samenblasenbett noch höher liegen dürfte. Von entscheidender Bedeutung war jedoch, daß diese Patienten ein signifikant höheres Risiko der Entwicklung von Fernmetastasen und damit einer infausten Prognose aufwiesen [7, 18, 30]. Dem gegenüber steht das Risiko, Patienten zu bestrahlen, die keinen lokalen Tumor haben und deshalb übertherapiert werden. Andererseits kann es onkologisch gesehen nicht sinnvoll sein, abzuwarten, während lokal mit etwa 40-50% Wahrscheinlichkeit Tumor wächst [7, 18, 30]. Deshalb werden Patienten mit PSA-Anstieg auch ohne Nachweis eines Lokalrezidivs

vermehrt frühzeitig von Urologen zur Strahlentherapie vorgestellt oder sofort hormonell therapiert. Die hormonelle Therapie hat jedoch einen rein palliativen, häufig langjährigen Charakter, während der perkutanen Strahlentherapie ein (bei lokalem Tumorwachstum) kurativer Ansatz zugrunde liegt.

Ein signifikanter Anteil der erhöhten PSA-Werte kann durch die Strahlentherapie wieder in den Nullbereich gesenkt werden. Die Resultate schwanken je nach Patientenselektion zwischen 30-70% [6, 11, 20, 23, 39, 40]. Die gepoolten Daten 6 größerer Studien zeigen bei 133/239 Patienten (55%) nach der RT einen Rückgang in den Nullbereich [6, 11, 19, 20, 39]. Hierbei erreichten bei den Arbeitsgruppen um Cotzee, Forman, Link und Morris übereinstimmend zwischen 64%-69% der Patienten wieder den Nullbereich [6, 11, 19, 20].

Mehrere Arbeitsgruppen berichten von 40% bis 65% weiterhin kompletten PSA-Remissionen auch nach medianen Nachbeobachtungszeiten von 25-40 Monaten [6, 11, 20]. Andere Autoren beobachteten nur 22-26% dauerhaft komplette Remissionen [4, 39]. Bei diesen beiden Autoren lag eine Patientenselektion vor, die die Ergebnisse möglicherweise negativ beeinflusste. Die Gruppe um Wu berichtete über 53 Patienten, von denen mehr als die Hälfte einen persistierenden PSA nach RP aufwies mit einer möglicherweise schlechteren Prognose [39]. Cadeddu berichtete über die Ergebnisse der Gruppe um Walsh, einem Operateur mit überragender Erfahrung. Bei einem solchen Operateur liegt die Lokalrezidivrate grundsätzlich niedriger als bei einem Operateur mit geringerer Erfahrung. Da ihm die Patienten aus den gesamten Vereinigten Staaten und Europa zugewiesen wurden, wurden sie zumeist an ihrem Heimatort bestrahlt. Dabei wurde eine Vielzahl unterschiedlicher Dosierungen und Techniken eingesetzt. Die Ergebnisse müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden [4]. Grundsätzlich sind die medianen Nachbeobachtungszeiten für abschließende Schlußfolgerungen zu kurz.

Von besonderer Bedeutung ist die Höhe des PSA-Wertes vor Beginn der Bestrahlung: Lag er unter 2,5 ng/ml, erreichten 52% (14/27) der Patienten den PSA-Nullbereich gegenüber 8% der Patienten (2/26) mit PSA-Werten über 2,5 ng/ml [39]. Vergleichbare Daten werden auch von Forman berichtet: 24/29 (83%) Patienten mit einem PSA kleiner als 2 ng/ml, aber nur 6/18 (33%) mit einem PSA >2 ng/ml erreichten nach RT wieder den Nullbereich [11]. Ähnliche Ergebnisse werden von Morris berichtet, hier lag der Trennbereich bei 1,6 ng/ml [20]. Die optimale Höhe des PSA vor Beginn der Bestrahlung ist derzeit jedoch nicht endgültig geklärt. Diese Ergebnisse sprechen gegen ein Abwarten bei Anstieg des PSA, weil sich in dieser Zeit ein lokales Geschehen, das mit einer lokalen Maßnahme therapierbar ist, in einen systemischen Progreß gewandelt haben kann.

Zusätzlich unklar ist, ob ein postoperativ niemals in den Nullbereich abgesunkener, "persistierender" PSA-Wert die gleiche Bedeutung besitzt wie ein postoperativer Anstieg aus dem Nullbereich, oder eher für eine systemische Metastasierung spricht, wie einige Autoren vertreten [19, 39]. Die Datenlage stützt derzeit sowohl die eine als auch die andere Meinung. Es handelt sich jedoch immer um kleine Patientengruppen. Während Link nur bei 9% (n=12) der Patienten mit persistierendem PSA eine komplette Remission beobachtete, trat diese bei 60% (n=13) der Patienten mit spätem Anstieg auf [19]. Ähnliche Ergebnisse wurden von Cotzee berichtet: 20% (n=15) versus 80% (n=30) bei Patienten mit spätem Anstieg aus dem Nullbereich [6]. In scharfem Kontrast hierzu stehen die Daten der Studien von Carg und Morris. Bei 67 Patienten mit persistierendem PSA erreichten 65% den Nullbereich, exakt die gleiche Rate wie bei 59 Patienten mit spätem Anstieg [20].

Von Bedeutung für die Patientenselektion ist der zeitliche Abstand von der RP bis zum Anstieg des PSA aus dem Nullbereich. War dieser Zeitraum geringer als 1 Jahr, betrug die Rate kompletter Remissionen nach RT nur 6% (1/16) und stieg über 27% (12/44) auf 44%

wenn der Abstand größer als 3 bzw. als 5 Jahre war [6]. Ähnliche Ergebnisse werden auch von anderen Autoren berichtet [15].

Verschiedene Arbeitsgruppen haben zusätzlich versucht, über eine Analyse der PSA-Verdoppelungszeit Hinweise auf die Lokalisation des Tumorrezidivs zu erhalten. Während Partin zu dem Schluß kommt, daß eine kurze Verdoppelungszeit (i.e. ca. 4 Monate) eher auf Fernmetastasen hindeutet als auf lokales Tumorwachstum, konnten andere diese Beobachtung nicht bestätigen [2, 22].

Zusammenfassend gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine eindeutigen praediktiven Kriterien. Die oben genannten Punkte können jedoch eine Entscheidungshilfe für die derzeit bestmögliche Indikationsstellung darstellen.

2.3 Neoadjuvante Hormontherapie in Verbindung mit einer perkutanen Strahlentherapie in der primären Therapie des Prostatakarzinoms

Hintergrund für eine neoadjuvante Hormontherapie im Sinne einer totalen Androgenblockade ist die Hypothese, daß durch die antiproliferative Wirkung der Hormontherapie das Tumolvolumen schrumpft und die Anzahl der klonogenen Tumorzellen reduziert wird [41]. Bei der dann verkleinerten Tumormasse müßte hypothetisch bei gleicher Bestrahlungsdosis eine erhöhte lokale Tumorkontrolle und damit langfristig auch ein verlängertes Überleben resultieren. Durch die neoadjuvante Hormontherapie bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen vor radikaler Prostatektomie konnte jedoch dieses Ziel nicht erreicht werden. Verschiedene Studien haben gezeigt, daß weder das Überleben noch das PSA-freie Intervall signifikant verlängert werden konnten [35]. Erstmals wurde in der Studie der RTOG 86-10 aus strahlentherapeutischer Sicht die neoadjuvante Hormontherapie randomisiert untersucht. Hierbei wurde 8 Wochen vor der Strahlentherapie eine totale Androgenblockade durchgeführt, während der Strahlentherapie weitergeführt und mit Abschluß der Strahlentherapie beendet. Insgesamt 485 Patienten wurden randomisiert, 240 in die alleinige perkutane Bestrahlung und 245 in die neoadjuvante Hormon- und Strahlentherapie. Erste Ergebnisse dieser Studie sind mehrfach publiziert [24]. Es zeigte sich nach einer medianen Nachbeobachtung von knapp 4 Jahren ein signifikanter Vorteil in bezug auf das PSA-freie Intervall und die lokale Tumorkontrolle, wie bei der Hypothese erwartet. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens resultierte jedoch nicht. Dieses wurde u.a. auf die möglicherweise noch zu kurze mediane Nachbeobachtung zurückgeführt. Aus anderen großen Serien der perkutanen Strahlentherapie ist bekannt, daß der überlebensverlängernde Effekt der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms erst nach medianen Nachbeobachtungszeiten von 8 - 10 Jahren nachweisbar wird.

In einer randomisierten Studie der EORTC wurde ein signifikant verlängertes 5-Jahres-Überleben der Patienten mit einer adjuvanten 3-jährigen Dauertherapie mit einem LH-RH-Analogon + Strahlentherapie von 79% gegenüber 62% mit alleiniger Strahlentherapie gezeigt [3].

Zur neoadjuvanten Hormon- und Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie liegen wenige Daten vor. Eulau und Mitarbeiter aus Stanford berichten über eine signifikante Verlängerung der Zeit bis zum biochemischen und klinischen Tumorprogreß bei insgesamt 105 Patienten nach radikaler Prostatektomie, wobei 38 Patienten ohne PSA-Anstieg, 52 Patienten bei PSA-Anstieg ohne histologische Sicherung und 13 Patienten mit histologisch nachgewiesenem Lokalrezidiv behandelt wurden. 29 Patienten erhielten eine intermittierende

Hormontherapie + RT, während 74 Patienten nur bestrahlt wurden. Nach 5 Jahren waren nur 27% der Patienten ohne Hormontherapie, aber 56% der Patienten mit zusätzlicher Hormontherapie biochemisch ohne Progredienznachweis [11]. Diese Daten können als indirekter Hinweis auf die Wirksamkeit der neoadjuvanten Therapie bei histologisch gesichertem Lokalrezidiv nach RP gewertet werden. Es handelt sich jedoch ausschließlich um retrospektive Daten.

2.4 Urologische- und strahlentherapeutische Optionen bei histologisch gesichertem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie

Die perkutane Strahlentherapie ist die theoretisch einzig kurative Therapieoption bei gesichertem Lokalrezidiv, sei es mit oder ohne neoadjuvante oder auch dauerhafte Hormontherapie [1, 25, 33, 38]. Einigkeit besteht darin, daß die alleinige totale Androgenblockade eine ausschließlich palliative Therapieoption darstellt [1, 33]. Während ein Anteil der Urologen eine Strahlentherapie als sinnvoll ansieht, wird die kurative Intention der RT von anderen verneint. Eine Standardtherapieempfehlung existiert deshalb nicht.

In der Literatur liegen retrospektive Daten für unterschiedliche Therapien nach Diagnose des Lokalrezidivs vor: alleinige Hormontherapie [1], Strahlentherapie mit gleichzeitiger Orchiektomie [33] oder alleinige Strahlentherapie [32]. Ein klar definierter Therapiestandard existiert nicht. Anscher zeigte an jeweils 16 Patienten, daß bei alleiniger Hormontherapie die lokale Tumorkontrollrate signifikant niedriger war als bei der RT, das Gesamtüberleben unterschied sich jedoch nicht [1].

Aus den Daten der RT bei PSA-Anstieg nach RP ohne histologische Sicherung eines Lokalrezidivs läßt sich ableiten, daß ab einer, derzeit nicht eindeutig zu definierende Höhe des PSA-Wertes mit einer Wahrscheinlichkeit von etwa 50% durch die lokale Strahlentherapie der PSA-Wert wieder in den "Nullbereich" gebracht werden kann [37]. Garg berichtet in der größten retrospektiven Serie mit 78 Patienten über 78% (48/56) versus 31% (10/26) actuarische Tumorfreiheit unter Einschluß eines PSA-"Nullbereichs" von 0,1 ng/ml [13]. Vergleichbare Werte werden auch von anderen Gruppen berichtet, der Grenzwert wurde von diesen Gruppen bei 2,5 ng/ml, 1,7 ng/ml und 1,1 ng/ml festgelegt. Kritisch muß angemerkt werden, daß alle diese Daten retrospektiv gewonnen wurden [28, 39]. Die Daten von Ergebnisse bei PSA-Anstieg mit histologisch gesichertem Lokalrezidiv stammen von vander Kooy und Rogers. Vander Koy zeigte bei 28 Patienten, daß bei einem PSA vor RT bei gesicherten Lokalrezidiv von <1 ng/ml nach 8 Jahren 67% tumorfrei waren, gegenüber 39% bei einem PSA 1-4 ng/ml und 42% bei einer PSA >4 ng/ml [32]. Bei 34 Patienten von Rogers war das Risiko des Therapieversagen 3,2-fach erhöht, wenn der PSA-Wert vor RT über 4 ng/ml lag [25].

Aus diesem Grund wird für die Patienten dieser Studie eine obere PSA-Grenze bei Diagnose des Rezidivs von 4 ng/ml festgelegt. Hintergrund für hohen Wert ist folgende Überlegung: bei fehlender Sicherung des Lokalrezidivs ist die Wahrscheinlichkeit von Fernmetastasen höher als bei gesichertem Lokalrezidiv. Im ersten Fall liegt die derzeit gültige Grenze (aus ausschließlich retrospektiven Daten) zwischen 1,5 und 3 ng/ml, im zweiten Fall wahrscheinlich zwischen 1 ng und 4 ng/ml [25, 32, 39].

Obwohl ein Therapieversagen grundsätzlich diagnostiziert wird, wenn der PSA-Wert nicht den Nullbereich erreicht, ist trotzdem fraglich, ob dieses für eine Subgruppe der Patienten auch zutrifft, bei denen der PSA abfällt – jedoch nicht in den Nullbereich – dann aber über

längere Zeit, unter Umständen über Jahre stabil bleibt. Hierfür ergeben sich nach den Daten von Rogers Hinweise, die jedoch weiter untersucht werden müssen.

Der intermittierenden Androgenblockade wird zunehmend mehr Aufmerksamkeit gewidmet. Durch die HT beim PCA wird die intrazelluläre Konzentration von Dihydrotestosteron um über 80% gesenkt. Es kommt dadurch zunächst zu einem raschen Ansprechen des Tumors auf die Therapie. Im weiteren Verlauf dominieren dann allerdings die auf diese Weise nicht mehr behandelbaren androgenunabhängigen Zellen. Hintergrund der intermittierenden Androgenblockade ist die Überlegung, mit Hilfe dieser Behandlungsform die Zeit bis zum Auftreten eines hormonrefraktären Tumorprogresses zu verlängern. Außerdem wird, u.a. durch die zwischenzeitliche Erholung der Sexualfunktion eine Verbesserung der Lebensqualität dieser Patienten erhofft. Retrospektive Ergebnisse sind ermutigend [16]. Zur Klärung sind mehrere Studien u.a. der AUO aktiviert, wobei abschließende Ergebnisse noch ausstehen.

Zusammenfassend besteht bei einem signifikanten Patientenanteil mit histologisch gesichertem Lokalrezidiv nach RP ein kuratives Therapiekonzept, dessen wichtigster Parameter nach multivariaten Analysen der PSA-Wert bei Diagnose des Lokalrezidivs ist.

2.5 Nebenwirkungen der Strahlentherapie und der Hormontherapie

Die perkutane Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie und gesichertem Lokalrezidiv ist bedingt durch den veränderten anatomischen Situs mit einem etwas erhöhten Nebenwirkungsrisiko behaftet [35]. Nach der radikalen Prostatektomie findet sich die Harnblase im ehemaligen Prostatalager und wird dort unter Umständen mit der vollen Tumordosis belastet. Während eine Dosis von 60-63 Gy mit einer Rate von weniger als 2% schwerer Nebenwirkungen RTOG III oder IV behaftet ist, steigt das Risiko oberhalb 63 Gy an [28, 29, 31]. Während in älteren Serien über eine Spätnebenwirkungsrate von 6-10% beschrieben ist, läßt der Einsatz der dreidimensionalen Bestrahlungsplanung eine deutlich verringerte Rate nach Spätnebenwirkungen erwarten [38]. Bei einer Dosis von 70,2 Gy ist nach neueren Literaturdaten mit einer Rate von <5% schwerer Spätnebenwirkungen zu rechnen, wenn das Zielvolumen nur auf die Prostataloge unter Einschluß der ehemaligen Samenblasenregion beschränkt ist und ab 66 Gy nur noch die ehemalige Samenblasenbasis erfaßt wird [35].

Die Nebenwirkungen der Hormontherapie sind vielfältig und bedürfen einer entsprechend intensiven Aufklärung der Patienten. Gravierend für die Lebensqualität sind neben der Abnahme von Libido und Potenz bis zur vollständigen Impotenz, Hitzewallungen und Schweißausbrüchen im Sinne eines Klimakterium virile. Desweiteren ist mit einer Veränderung des Körpergewichts, Spannungsgefühl in den Brüsten und möglicherweise einer Gynäkomastie zu rechnen. Seltener treten depressive Verstimmungen, Haarausfall, Magen-Darmbeschwerden wie Übelkeit oder Verdauungsstörungen und Leberfunktionsstörungen auf.

2.6 Schlußfolgerungen und Begründung der Behandlungsarme

Ziele der vorliegenden Studie sind, das PSA-negative progressionsfreie Intervall ($PSA < 0,03$ ng/ml), die mediane Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen, die lokale Tumorkontrolle sowie das Gesamtüberleben und die Nebenwirkungsraten von zwei randomisierten Patientengruppen mit alleiniger perkutaner Strahlentherapie bez. mit neoadjuvanter Hormon- und Strahlentherapie bei Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie zu vergleichen. Durch neuere Daten der Literatur erscheint es sinnvoll, Patienten, die nach RP den PSA-"Nullbereich" niemals erreicht haben, von der Therapie auszuschließen. Bei diesen Patienten scheint ein erhöhtes Risiko der Fernmetastasierung bereits zum Zeitpunkt der Diagnose des

erhöhten PSA-Wertes zu bestehen. Obwohl es Hinweise gibt, daß Patienten mit kurzer PSA-Verdoppelungszeit (<6 Monate) eine schlechtere Prognose haben als mit längerer Verdoppelungszeit, sollen diese Patienten mituntersucht werden. Die vorliegenden Daten reichen aus Sicht der Studienleitung nicht aus, diese Patientengruppe von einer möglicherweise kurativen Therapieoption auszuschließen. Dem erhöhten Risiko wird jedoch durch eine Stratifizierung Rechnung getragen. Der Ansatz der neoadjuvanten Hormontherapie wird damit begründet, daß vor der RT eine Reduktion der klonogenen Tumorzellen und damit des Tumorzellvolumens erreichbar ist. Analog zu den Daten der Studie RTOG 86-10 ist hier eine verbesserte lokale Tumor-kontrollrate zu erwarten. Darüberhinaus kann einer möglichen Hormonresistenz durch die Beendigung der Hormontherapie zum Ende der RT vorgebeugt werden.

Zu dieser Frage ist bisher keine prospektiv randomisierte Studie aktiviert worden. Gerade bei dem zunehmenden Interesse, daß der RT bei ansteigendem PSA nach RP ohne Nachweis eines histologisch gesicherten Lokalrezidivs entgegengebracht wird, ist mit einer Zunahme der Anzahl der Patienten mit histologisch gesichertem Lokalrezidiv zu rechnen.

Zusammenfassend erscheint es sowohl aus urologischer als auch aus strahlentherapeutischer Sicht von besonderem Interesse, die Möglichkeit einer Verbesserung und Standardisierung der Therapie des Lokalrezidivs nach radikaler Prostatektomie in einer prospektiv randomisierten Multicenter-Studie zu prüfen.

3. Prätherapeutisches Vorgehen

3.1 Einschlusskriterien

- Patienten nach einer radikalen Prostatovesikulektomie mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom aller Tumorstadien pT1 bis pT4 pN0 M0.
- PSA-Wert postoperativ im Nullbereich.
- Patienten mit histologisch gesichertem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie
- Alter > 18 Jahre. Eine obere Altersgrenze wird nicht angegeben, jedoch sollte bei Patienten über 75 Jahren eine Teilnahme besonders kritisch geprüft werden.
- Karnofsky-Index > 80%
- Obligate Voruntersuchungen (vgl. 3.3)
- Schriftliches Einverständnis des Patienten zur Teilnahme am Therapieoptimierungsvergleich (Anhang 8)
- Einverständnis des Patienten mit engmaschigen Nachsorgeuntersuchungen nach Abschluß der Therapie.
- PSA vor RT nach histologischer Sicherung < 4 ng / ml

3.2 Ausschlusskriterien

- Postoperativer PSA-Wert nicht unterhalb der Nachweisgrenze des jeweiligen Labors
- Primärer Lymphknotenbefall (pN+) nach radikaler Prostatektomie oder bildgebender Hinweis auf Lymphknotenmetastasen
- Fernmetastasen
- Entzündliche Dickdarmerkrankungen
- Vorangegangene Strahlentherapie im kleinen Becken
- Orchiektomie beidseits oder dauerhafte hormonelle Vortherapie (> 4 Monate)
- Vorliegen eines Zweittumors, der kürzer als 2 Jahre kontrolliert ist
- Psychiatrische oder Suchtkrankheiten
- Fehlende Einwilligungserklärung

- PSA nach histologischer Sicherung >4 ng/ml

3.3 Obligate Voruntersuchungen

- Prätherapeutische Staginguntersuchungen:
PSA-Wert
Röntgen-Thorax
Skelettszintigraphie
- Histologiebefund aus dem Lokalrezidiv mit
 - Grading des Arbeitskreises Prostata-Karzinom
 - Grading nach dem Gleason-Score

3.4 TNM-Klassifikation

Eine Einteilung nach dem TNM-System ist bei Lokalrezidiv nicht möglich.

3.5 Aufklärung des Patienten (Anhang)

Nachdem festgestellt wurde, daß ein Patient für die Behandlung innerhalb der vorliegenden Studie in Betracht kommt, wird ihm durch den behandelnden Arzt die Möglichkeit der Teilnahme an diesem Therapieoptimierungsvergleich erläutert. Die schriftlich Einwilligung des Patienten wird erst eingeholt nach entsprechender Information und ausführlicher Aufklärung über:

- Art der Erkrankung
- Sonstige Behandlungsoptionen
- Hintergrund des vorliegenden Studienprotokolls
- Randomisation
- Wirkungen und mögliche Nebenwirkungen der Therapie, einschließlich bereits bekannter Unterschiede
- Datenerhebung und Datenverarbeitung zu wissenschaftlichen Zwecken
- Notwendigkeit von Nachuntersuchungen
- Entscheidungsfreiheit zur Teilnahme und Möglichkeit die Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückzuziehen.

Die Aufklärung erfolgt mündlich und schriftlich. Neben den im jeweiligen Zentrum routinemäßig eingesetzten Aufklärungsmaterial wird ein speziell für das Protokoll zusammengestellter Bogen benutzt (Anhang 6). Die Aufklärungsunterlagen werden entsprechend den gesetzlichen Bestimmungen in der Krankenakte abgeheftet. Nach Aufklärung und Einverständnis dokumentiert der Patient sein Einverständnis schriftlich auf dem vorgesehenen Bogen (Anhang 7)

3.6 Randomisation

Die Randomisation darf erst nach Bestätigung aller Einschlusskriterien, Negierung aller Ausschlusskriterien, Abschluss aller obligaten Voruntersuchungen und nach schriftlicher Zustimmung des Patienten erfolgen.

Vor der Randomisation ist der Meldebogen (Anhang 5.2) auszufüllen (i. d. Regel sollten die Patienten durch die beteiligten Urologen gemeldet werden). Dieser Bogen muß zur Vergabe der Patientenidentifikationsnummer und zur Stratifikation bereitgehalten werden.

Die Randomisation erfolgt nach der histologischen Sicherung des Lokalrezidivs bei Erfüllung der Einschlusskriterien.

Telefon: 030 / 8445 - 3051/-3053
Fax: 030 / 8445 - 4463
Dr. med. D. Bottke

und wird durch die Übersendung des Randomisationsbogens (Anhang 5.3) zunächst per FAX, anschließend per Post dokumentiert.

Das biometrische Vorgehen bei der Randomisation ist unter 8.1 erläutert. Die Patientendaten für die Meldebögen und alle folgenden Studienbögen werden vor Weitergabe durch die behandelnden Ärzte anonymisiert. Das Datenzentrum ordnet, um Verwechslungen auszuschließen, der Patientenidentifikationsnummer die Patienteninitialen, das Geburtsdatum und das behandelnde Zentrum zu. Die Patientenidentität ist lediglich dem behandelnden Zentrum bekannt. Der im jeweiligen Zentrum studienverantwortliche Arzt legt ein Studienbuch an, in dem sämtliche in die Studie eingebrachten Patienten zusammen mit ihrer Identifikationsnummer aufgelistet sind.

4. Urologische Therapie, Strahlentherapie, Supportivmaßnahmen

4.1 Urologische Therapie - Studienmedikation

Wirkstoffe: Antiandrogene (über 4 Wochen)
LHRH-Analagon

Injektion des LH-RH Analogons subcutan als 1-Monats- oder 3-Monatsspritze. Die weiteren Injektionen erfolgen alle 4 bzw. 12 Wochen. Zeitgleich wird mit der Gabe des Antiandrogens über insgesamt 4 Wochen begonnen. Damit wird zusätzlich eine mögliche Flare-Reaktion durch die Injektion des LHRH-Analogons vermieden. Durch diese Medikation fällt das Serum-Testosteron innerhalb von 3 Wochen auf Kastrationsniveau, d.h. es kommt zu einem raschen Wirkungseintritt bei fehlender oder verminderter Flare-Reaktion. Nach 12 Wochen soll der PSA-Wert zur Dokumentation der Geschwindigkeit des Abfalls bestimmt werden.

In Arm A wird nach Diagnosestellung eine 12-wöchige Hormontherapie durchgeführt, dann Weiterführung während der Strahlentherapie und Absetzen nach insgesamt 24 Wochen (Dauer der Hormontherapie in der Regel: 24 Wochen).

4.2 Strahlentherapie

4.2.1 Beginn der Strahlentherapie

Der Beginn der Therapie mit vorliegendem Studienprotokoll (Arm A oder Arm B) erfolgt spätestens 6 Wochen nach histologischer Sicherung des Lokalrezidivs. Die Strahlentherapie beginnt in der 13. Woche der Hormontherapie.

4.2.2 Dosisverschreibung und Dosishomogenität

Grundlage der Dosierung, der Optimierung der Dosishomogenität im ZV und der Dokumentation der Dosisverteilung ist der ICRU-Report 50 [14]. Während jeder Bestrahlung sind alle Felder zu bestrahlen.

4.2.3 Therapieplanung

Die Reproduzierbarkeit der Lagerung muß gewährleistet sein, da geringe Sicherheitsabstände um die Zielvolumina verwendet werden. Eine spezielle Lagerung der Patienten wird nicht vorgeschrieben. Die Planung der RT muß rechnergestützt anhand von CT-Schnitten in zumindest 3 Ebenen (Zentralstrahl, 1 cm caudal des oberen Feldrandes und 1 cm cranial des unteren Feldrandes) durchgeführt werden. Die Planung sollte, wenn möglich, mit Hilfe eines 3-D-Planungssystems erfolgen, wobei Dosis-Volumen-Histogramme des Zielvolumens sowie der Risikobereiche Rektum und Harnblase erstellt werden. Die Schichtdicke im CT sollte für das gesamte Becken nicht mehr als 1 cm betragen. Zur Schonung von Normalgewebe erfolgt der Einsatz von Individualblenden oder eines Multileaf-Kollimators.

4.2.4 Therapiesimulation

Der Behandlungsplan ist an einem Therapiesimulator zu überprüfen. Neben dem Isozentrum in 2 Ebenen sind alle Bestrahlungsfelder zu dokumentieren.

4.2.5 Therapieapplikation

Die Therapie wird mit ultraharten Röntgenstrahlen des Linearbeschleunigers (≥ 6 MeV) durchgeführt, sie erfolgt in einer 3- oder 4-Felder-Boxtechnik. Alle Felder sind bei der Ersteinstellung zu dokumentieren (Verifikationsaufnahmen oder Portal-Imaging-Dokumentation). Sie sollen im Verlauf der Strahlentherapie alle 2 Wochen durch Verifikationen kontrolliert werden.

4.2.6 Definition des Zielvolumens

Das angegebene Zielvolumen versteht sich als planning target volume (PTV) nach ICRU 50. Es erfaßt die ehemalige Prostataloge unter Einschluß der ehemaligen Samenblasenregion mit einem Sicherheitssaum von 1 cm nach allen Seiten, jedoch nicht nach cranial. Ist das Lokalrezidiv bildgebend sichtbar, so wird als zusätzliches Kriterium diese Region mit einem Sicherheitssaum von mindestens 2 cm (jedoch nicht nach dorsal) eingeschlossen, sowie dieses Kriterium dem vorhergehenden widerspricht. Der dorsale Sicherheitssaum sollte in der Regel 1 cm betragen. Unter Umständen kann bei histologisch gesichertem Lokalrezidiv ein prätherapeutisches MRT oder ein Matching zwischen Planungs-CT und MRT hilfreich für die Zielvolumenbestimmung sein. Nach einer Dosis von 59,4 Gy wird das Zielvolumen insbesondere von kranial verkleinert. Sichere Gewährleistung, daß kein Dünndarmvolumen im Zielvolumen liegt. Die Weiterbestrahlung erfolgt dann bis zu einer summierten Gesamtdosis von 70,2 Gy. Ein Beispiel für die Zielvolumendefinition findet sich im Anhang.

4.2.7 Gesamtdosis

Die Gesamtdosis in beiden Studienarmen beträgt 70,2 Gy im Referenzpunkt, die Einzeldosis beträgt 1,8 Gy.

4.3. Kriterien des Tumorprogresses

4.3.1 Definition des lokalen und systemischen Progresses

Als Progress angesehen wird:

- Ein nicht in den Nullbereich abfallender und/oder ein sukzessive ansteigender PSA-Wert, überprüft in mindestens 2 Bestimmungen des gleichen Labors im Abstand von 4 Wochen mit oder ohne klinischen Rezidivnachweis.
- der Nachweis eines systemischen Rezidivs durch bildgebende Verfahren.
- der Nachweis eines weiterhin bestehenden lokoregionären Rezidivs durch Stanzbiopsien aus der Rezidivregion in Verbindung mit einem zweimalig gesicherten PSA-Anstieg.

4.3.2 Vorgehen bei nachgewiesenem Progress

Wird ein lokaler oder systemischer Progreß nach den unter 4.3.1 genannten Kriterien diagnostiziert, sollte eine sofortige dauerhafte Hormontherapie durchgeführt werden, das weitere therapeutische Vorgehen bleibt jedoch freigestellt.

5. Pathologische Begleituntersuchungen

Alle Histologiebefunde der Sicherung des Lokalrezidives werden durch die Referenzpathologie (Prof. Dr. S. Störkel, Universität Witten-Herdecke) überprüft. Die Originalblöcke werden innerhalb von 8 Wochen nach Studienteilnahme an die Referenzpathologie gesandt, insbesondere findet hier die Überprüfung der Eingruppierung nach dem deutschen Malignitätsgrad und dem Gleason-Score statt. Die Referenzpathologie dokumentiert die Befunde durch den Erhebungsbogen (Anhang 5.2)

Bei Rückfragen:

Telefon: 0202 / 896 - 2849/-2850

Fax: 0202 / 896 - 2739

Prof. Dr. S. Störkel · Institut für Pathologie
Klinikum Wuppertal GmbH · Universität Witten-Herdecke

6. Untersuchungen während der Therapie und Nachuntersuchungen

6.1 Erhebung der Lebensqualität

Die Erhebung der Lebensqualität wird bei allen Patienten durchgeführt. Es wird der EORTC QLQ-C30-Fragebogen (Anhang 9) eingesetzt. Die Erhebungen werden direkt vor Einleitung der Therapie, 3 Monate nach Therapieende, 1 Jahr nach Therapieende und dann jährlich bis zu 10 Jahren nach Therapieende dokumentiert.

6.2 Zeitplan der Kontrolluntersuchungen

- Die Kontrolluntersuchungen erfassen alle Patienten (Arm A und Arm B)
- Während der Hormontherapie nach 4 Wochen und nach 8 Wochen Erfassung der Nebenwirkungen. Während der RT werden einmal wöchentlich klinisch die Frühnebenwirkungen quantifiziert (Anhang 5.5)
- 3 Monate nach Therapieende Umstellung auf vierteljährliche klinische Untersuchungen einschließlich rektaler Palpation, PSA-Bestimmung und ggf. Graduierung der Spätnebenwirkungen nach dem RTOG-Score.
- 2 Jahre nach Therapieende Umstellung auf halbjährliche klinische Untersuchungen.
- 5 Jahre nach Therapieende Umstellung auf jährliche klinische Untersuchungen.
- Skelettszintigraphien sollten nach Therapiebeginn jährlich durchgeführt werden, sie sind jedoch nicht obligat. Sonographien der Nieren 3, 6, 12, 18 und 24 Monate nach Therapiebeginn und anschließend ebenfalls in jährlichen Abständen.
- Beim Tod des Patienten sind Todesdatum, Tumorausbreitung beim Tod und die primäre Todesursache zu dokumentieren (Anhang). Eine Obduktion ist erwünscht.

Jahr	1				2				3		4		5		6	7	8	9	10
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96	108	120
Miktionsfrequenz, Kontinenz, Potenz	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Rektale Palpation	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
PSA	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Skelettszintigraphie				•				•		•		•		•	•	•	•	•	•
Sonographie Nieren	•	•		•		•		•		•		•		•	•	•	•	•	•
Lebensqualitätsbogen (QLQ 30)	•			•				•		•		•		•	•	•	•	•	•
Graduierung der NW nach RTOG-Score	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•

Übersicht über den Zeitverlauf der definierten Nachsorgeuntersuchungen (vgl. Anhang 6).

7. Auftreten schwerwiegender unerwünschter Ereignisse

Treten in den Behandlungsarmen A oder B schwerwiegende Nebenwirkungen auf, die dem RTOG Grad III oder IV entsprechen, ist umgehend die Studienleitung zu informieren. Übersteigt die Rate dieser Nebenwirkungen 5% (bestimmt nach den ersten 100 Patienten), ist die Fortführung der Studie durch das Protokollkomitee zu überprüfen. Das Ergebnis der Überprüfung wird allen Studien-teilnehmern umgehend zugeleitet.

8. Individuelle Abbruchkriterien

Abbruchkriterien für den einzelnen Patienten während des Studienverlaufs sind:

- Auftreten von Fernmetastasen
- Intolerable Nebenwirkungen
- Verschlechterung des Allgemeinzustandes unter WHO Grad 2
- Wunsch des Patienten

- Schwerwiegende interkurrente Erkrankung

Nach den Regeln der „*Good Clinical Research Practice*“ (GCP) ist es erforderlich, alle randomisierten Patienten in die Analyse mit einzubeziehen, auch wenn deren Behandlung nicht protokollgerecht durchgeführt werden konnte. Es ist deshalb unumgänglich, auch bei Protokollverletzungen die Patienten möglichst umgehend weiter zu dokumentieren.

9. Endpunkte und Biometrie

9.1 Studiendesign

Es soll in einer multizentrisch-randomisierten Untersuchung von Patienten mit histologisch gesichertem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatovesikulektomie eine neoadjuvante Hormon- in Verbindung mit einer perkutanen Strahlentherapie mit einer alleinigen perkutanen Strahlentherapie verglichen werden. Bei der Strahlentherapie werden 5 wöchentliche Fraktionen von jeweils 1,8 Gy bis zu einer Enddosis von 70,2 Gy appliziert. Die Patienten werden durch prospektive Randomisierung einer der beiden Behandlungsgruppen A oder B zugeordnet. In der Gruppe A wird nach histologischer Sicherung des Lokalrezidivs zunächst eine neoadjuvante Hormontherapie über 8 Wochen durchgeführt. Dann erfolgt bei gleichzeitiger Hormontherapie die perkutane Strahlentherapie. In Gruppe B wird eine alleinige Strahlentherapie durchgeführt. Die Randomisierung erfolgt je nach Stratum in Form von Blöcken randomisiert wechselnder Größe. Folgende Stratifizierungskriterien werden dabei unterschieden:

- Gleason-Score ≤ 6 vs. > 6
- Verdopplungszeit des PSA nach dem Anstieg aus dem Nullbereich < 6 Monate vs. > 6 Monate
- Operatives Tumorstadium Tumoren mit Samenblaseninfiltration vs. keine Samenblaseninfiltration

Für die Berechnung der PSA-Verdopplungszeit siehe Anhang 4.

Die Randomisierung der Patienten erfolgt durch die Studienzentrale nach Erhalt der notwendigen Informationen aus dem Meldebogen (Anhang 5.3). Dies kann außer durch Zusendung des Ersterhebungsbogens auch telefonisch durch den behandelnden Arzt erfolgen, jedoch muß der Bogen 4.3 umgehend nachgereicht werden. Die Zuordnung wird telefonisch an den behandelnden Arzt mitgeteilt. Verweigert ein Patient die Randomisierung wird er analog den Patienten der Gruppen A und B behandelt und dokumentiert. Diese Patientengruppe wird zu Kontrollzwecken außerhalb der Studie mitgeführt.

9.2 Zielkriterien

Das **Hauptzielkriterium** der Untersuchung ist das PSA-negative progressionsfreie Intervall. Es soll geprüft werden, ob durch eine zusätzliche perkutane Strahlentherapie das PSA-negative progressionsfreie Intervall um 15% angehoben werden kann.

Nebenzielkriterien sind die Zeit bis zum Auftreten von Fernmetastasen, die lokale Tumorkontrollrate, die Überprüfung der Bedeutung eines stabilen PSA-Wertes, der jedoch nicht in den Nullbereich abfällt, das Gesamtüberleben und die Akut- und Spätreaktionen in beiden Armen der Studie.

9.3 Datenmanagement

Die Daten werden zentral per EDV erfaßt und ausgewertet. Die Dateneingabe erfolgt doppelt durch mind. zwei Personen unabhängig voneinander mit anschließendem Dateivergleich per EDV.

Die folgende Software wird verwendet:

BASE SAS, SAS/Stat und SAS/Graph von SAS Institute Inc., Cary, NC, USA
S-PLUS, AXUM by MathSoft, Inc., Cambridge, MA, USA
Report /Dialog / Testimate / N / Nsurv der Fa. IDV, Gauting
VisualFoxpro für Windows von der Fa. Microsoft GmbH, Unterschleißheim

Die Patienten werden darüber informiert, daß ihre krankheitsbezogenen Daten in anonymer Form gespeichert werden. Der Patient hat das Recht, Informationen darüber zu erlangen, welche Informationen gespeichert sind.

9.4 Fragestellung und Hypothesen

Im Rahmen dieser Studie soll primär die Frage beantwortet werden, ob bei histologisch gesichertem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie die kombinierte Behandlung mit Strahlen- und Hormontherapie der standardmäßigen alleinigen Strahlentherapie überlegen ist. Als primäres Zielkriterium wird hierzu die Zeit bis zum Nachweis einer erneuten Tumorprogression durch Anstieg des PSA-Wertes herangezogen.

H0: PFS (Radio/Hormontherapie) \leq PFS (Strahlentherapie)

H1: PFS (Radio/Hormontherapie) $>$ PFS (Strahlentherapie)

PFS = progressionsfreie Überlebenszeit

Entsprechend dieser Hypothesenformulierung wird der Test des primären Zielkriteriums einseitig durchgeführt.

9.5 Fallzahlkalkulation

Auf Grundlage der vorliegenden Ergebnisse zum Einsatz der alleinigen endokrinen Therapie oder zur alleinigen Strahlentherapie bei Lokalrezidiven nach radikaler Prostatektomie kann angenommen werden, daß ca. 50% der Patienten nach 3 Jahren einer erneuten Tumorprogression unterliegen. Um beim randomisierten Vergleich eine als klinisch relevant erachtete Erhöhung der progreeßfreien Rate zu diesem Zeitpunkt von 50% auf 65% durch die Kombination mit der Radiotherapie signifikant nachweisen zu können (entsprechend einer Verlängerung der medianen Zeit bis zum erneuten Progreß von ca. 36 auf 58 Monate), ist eine Fallzahl von **n = 86** auswertbaren Patienten pro Therapiearm erforderlich (d.h. insgesamt 172). Diese Kalkulation basiert auf folgenden Rahmenbedingungen:

- Das Risiko, bei tatsächlich fehlender Überlegenheit der zusätzlichen Strahlentherapie diese fälschlicherweise zu behaupten (α -Fehler) beträgt 5%.
- Die Erfolgsrate, eine tatsächlich vorliegende Überlegenheit gegenüber dem Kontrollarm zu erkennen, beträgt 80 % (Power, $1-\beta$ -Fehler).

- Annahme eines exponentiellen Verlaufs der progressionsfreien Überlebenskurven.
- Mindest-Nachbeobachtungszeit für alle Patienten: 5 Jahre oder aber bis zum Progreß.

Sollte sich nach einem Zeitraum von zwei Jahren zeigen, daß eine ausreichende Anzahl von Patienten für die vorliegende Studie rekrutiert werden kann, soll bereits eine Erhöhung der progrefreien Rate von 50% auf 60% durch die Kombination mit der Radiotherapie nachgewiesen werden können. Hierzu ist eine Fallzahl von 194 Patienten pro Therapiearm erforderlich (d.h. insgesamt 388).

Die nachfolgende Tabelle zeigt die erforderliche Fallzahl (ohne Berücksichtigung von Drop-outs) bei verschiedenen angenommenen therapeutischen Unterschieden:

Rate ohne Rezidiv nach 3 J.		Fallzahl pro Arm	Gesamtzahl
Hormon- + Radiother.	Standardtherapie		
70	50	48	96
65	50	86	172
60	50	194	388

Alle Fallzahlkalkulationen, die sich auf Analysen von rezidivfreien Überlebenskurven beziehen, basieren auf der Methode von Lachin und Foulkes [5]. Die angegebenen Patientenzahlen beziehen sich auf ein Design mit fixer Fallzahl. Sie sollen nur als Anhaltspunkt für die Größenordnung der erforderlichen Fallzahl dienen, da in der vorliegenden Studie ein **gruppensequentielles Design** zur Anwendung kommt, das Zwischenauswertungen und einen vorzeitigen Studienabbruch erlaubt (vgl. 9.8). Demzufolge kann die voraussichtlich benötigte Fallzahl und/oder Follow-up-Dauer deutlich geringer ausfallen. Dies hängt von Anzahl und Zeitpunkt der Zwischenauswertungen, dem tatsächlichen Unterschied zwischen den Gruppen sowie den tatsächlichen Rekrutierungs- und Progressionsraten ab.

9.6 Auswertungskategorien der Patienten

Patienten, bei denen ein grober Verstoß gegen die Aufnahmekriterien vorliegt ("**non-eligible**"), werden von der statistischen Analyse ausgeschlossen. Über diese Fälle wird lediglich kasuistisch berichtet.

Alle übrigen Patienten fließen im Sinne einer "Intention-to-treat-Analyse" in die Bewertung des primären Zielkriteriums ein. In eine weitere Analyse ("According-to-Protocol") werden nur diejenigen Patienten einbezogen, die die kombinierte Hormon/Radiotherapie bzw. mindestens eine alleinige Strahlentherapie gemäß Protokoll durchlaufen haben.

Bei diesen Auswertungen werden Todesfälle, deren Ursache nicht im Zusammenhang mit dem Prostatakarzinom oder der Behandlung steht, nicht als Ereignis im Sinne des primären Zielkriteriums gewertet (d.h. zensiert). In einer weiteren Analyse werden diese Patienten als Versager im Sinne des primären Endpunkts bewertet.

Alle Patienten, die mindestens eine Applikation der Hormon/Strahlentherapie oder der alleinigen Strahlentherapie gemäß Protokoll erhalten haben, sind bezüglich Toxizität auswertbar.

9.7 Statistische Verfahren

Das primäre Zielkriterium wird konfirmativ analysiert, wobei ein Niveau von global $p < 0.05$ als signifikant angesehen wird.

Die Analyse aller übrigen Parameter erfolgt deskriptiv (ggf. unter Angabe von Konfidenzintervallen) bzw. explorativ unter Angabe von Kennwerten wie Mittelwert, Standardabweichung, Median, Bereich bzw. Raten. Bei ggf. zwecks Hypothesengenerierung durchgeführten weiteren statistischen Tests (z.B. Subgruppenvergleiche) werden explizite p-Werte angegeben. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus in Hinblick auf eine Multiplizität der Analyse wird in der Regel nicht vorgenommen, so daß die p-Werte einen auf den Einzelvergleich und nicht auf das Gesamtexperiment bezogenen α -Fehler reflektieren. Soweit nicht anders angegeben, kommen zweiseitige Tests zur Anwendung. Die unten aufgeführten statistischen Methoden sind üblicherweise für die bei derartigen Studien zu erwartenden Daten und Verteilungen geeignet. Die Eignung wird nach der Erfassung der Daten geprüft. Nötigenfalls wird die Wahl der Methodik entsprechend modifiziert.

Die demographischen und prognostischen Ausgangsdaten werden auf Homogenität zwischen den Behandlungsgruppen überprüft. Falls größere Unterschiede bei prognostisch relevanten Variablen bestehen, wird die statistische Analyse modifiziert, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Gruppen zu erzielen. Die Ergebnisse unadjustierter und adjustierter Analysen werden gegenübergestellt und diskutiert.

Bezüglich der Progressions- bzw. Mortalitätsraten sowie der Häufigkeit von Nebenwirkungen kommen zum Vergleich, je nach Ausprägungsart und Umfang, Fisher's Exact Test, der χ^2 -Test oder der Mantel-Haenszel-Test (bzw. Trendtest von COCHRAN/ARMITAGE) zur Anwendung.

Ereignisbezogene Daten wie die Zeit bis zum Rezidiv bzw. die Gesamtüberlebenszeit werden nach der Life-Table-Methode von Kaplan und Meier [4] dargestellt und mit dem Logrank-Test verglichen. Falls die dem Peto-Logrank-Test [8, 9] zugrunde liegende Annahme des "Proportional Hazard" nicht erfüllt ist [3], wird Gehans Generalisierung des Wilcoxon-Rangsummentests auf zensierte Daten [2] herangezogen, und zwar vorzugsweise in ihrer Modifikation durch Peto [8] und Prentice [10]. Im Bedarfsfalle werden prognostische Schichten berücksichtigt [9]. Hierbei wird die Stratifizierung sowie im Bedarfsfalle weitere prognostische Schichten berücksichtigt [9].

Für die univariate Betrachtung prognostischer Faktoren kommen die o.g. Methoden entsprechend zur Anwendung. Bei einer ggfs. durchzuführenden multivariaten Analyse werden geeignete Regressionsmodelle verwendet (Proportional Hazard Regression Model [1], logistische Regression).

9.8 Zwischenauswertungen, Abschlussbericht

Bei Langzeit-Studien mit hoher Fallzahl sollten aus ethischen Gründen Zwischenauswertungen und damit ggfs. ein vorzeitiger Abbruch der Rekrutierung ermöglicht sein [10]. Grundlage für die Zwischenauswertungen ist ein gruppensequentielles Design, das die 'error spending function' nach Lan-De-Mets [6] verwendet. Als 'use function' wird hierbei die von O'Brien und Fleming [7] formulierte Richtlinie für Abbruchgrenzen festgelegt. Die maximale Rekrutierung wird auf n=220 Patienten begrenzt. Das Design wird so ausgelegt, daß bei den Zwischenauswertungen Schlußfolgerungen aus der Studie in zweierlei Hinsicht gezogen werden können:

- Akzeptanz der Überlegenheit der neoadjuvanten Hormon/Strahlentherapie (Verwerfen von H_0).
- Akzeptanz der Unwirksamkeit oder einer nur nicht relevanten Überlegenheit der neoadjuvanten Hormon/Strahlentherapie (Verwerfen von H_1 im als klinisch relevant vorgegebenen Ausmaß)

Um den Gesamtfehler erster Art mit 5% einzuhalten, werden die Abbruchgrenzen bei der jeweiligen Zwischenauswertung mit der Software *EaSt* (Cytel Software Corp., Cambridge, USA) berechnet. Aufgrund dieses Designs ist es zum einen möglich, beliebig viele Zwischenauswertungen unabhängig von zeitlichen Vorgaben und Rekrutierungszahlen durchzuführen. Zum zweiten führt dieses Vorgehen dazu, daß die für eine Schlußfolgerung *tatsächlich benötigte* Studiendauer bzw. Fallzahl im allgemeinen gegenüber dem Design mit fixer Fallzahl (vgl. 9.5) reduziert sein kann, insbesondere dann, wenn der therapeutische Unterschied größer als erwartet ausfällt. Das Ausmaß der "Einsparung" ist hauptsächlich von der tatsächlichen Größe der Wirksamkeitsdifferenz sowie von dem Verhältnis der Rekrutierungs- zur Progressionsrate abhängig.

Die abschließende statistische Auswertung der Studie und die Erstellung des biometrischen Forschungsberichtes als Teil des integrierten klinischen und statistischen Forschungsberichtes erfolgen unmittelbar nach Vorliegen aller vollständig ausgefüllten, korrigierten und ergänzten Prüfbögen.

10. Publikationen

Die Erstpublikation der Studiendaten erfolgt durch die Studienleitung, unter Nennung aller beteiligten Kliniken. Erst danach dürfen Daten durch die einzelnen Teilnehmer publiziert werden. Während der Patientenrekrutierung dürfen nur die Ergebnisse der durch den Biometriker der Studie festgelegten Zwischenauswertungen publiziert werden. Der Rekrutierungsstand kann veröffentlicht werden. Die Studienleitung ist verpflichtet, nach Studienende die Gesamtergebnisse in Bezug auf das Haupt- und alle Nebenzielkriterien zu publizieren, unabhängig vom Ausgang der Studie. Einzelne teilnehmende Zentren dürfen Einzelauswertungen erst danach publizieren. Sämtliche Manuskripte sollen medizinischen Fachzeitschriften mit peer review vorgelegt werden. Alle teilnehmenden Kliniken werden bei den Publikationen anteilig nach Zahl der eingebrachten Patienten beteiligt.

11. Qualitätssicherung und Aufklärung der Patienten

11.1 Medizinische und physikalische Qualitätskontrolle

Mindestens einmal jährlich soll ein Treffen des Protokollkomitees stattfinden, auf dem alle Aspekte der Studie diskutiert werden sollen. Zur Beurteilung der medizinischen Qualität werden nach dem Zufallsprinzip durch den Biometriker 10 % der Patienten der Studie ausgewählt. Die Originalunterlagen dieser Patienten werden mit der Studiendokumentation verglichen.

Zur Kontrolle der Labordaten des PSA müssen alle beteiligten Kliniken Informationen (Validierungsprotokolle) über die lokalen PSA-Grenzbereiche („Nullbereich“) der Studienzentrale zur Verfügung stellen.

Es finden regelmäßig, einmal jährlich, bis zum Ende der Studie Treffen aller beteiligten Kliniken statt. Hierbei sollen insbesondere einheitliche Kriterien der pathologischen Begutachtung, des operativen und strahlentherapeutischen Vorgehens abgesprochen und festgelegt werden.

11.2 Daten-Monitoring

Gemäß den Forderungen der „Good Clinical Practice (GCP)“ wird ein Studienmonitoring durchgeführt. Der Prüfarzt erlaubt dem Monitor regelmäßige Besuche zu seiner Unterstützung bei der Durchführung der Studie, zur Überprüfung der für die Studie erforderlichen Voraussetzungen und zur Überwachung des korrekten Studienablaufs. Hierbei werden die Vollständigkeit, Korrektheit und Plausibilität der ausgefüllten Dokumentationsbogen überprüft. In der Klinik kann stichprobenartig - gemeinsam durch Monitor und Prüfarzt - ein Vergleich von Daten in den Dokumentationsbogen und den Patientenakten auf Identität durchgeführt werden („Source Data Verification“).

Der Prüfarzt verpflichtet sich, die für die Studie relevanten Quelldokumente für mindestens 10 Jahre zu archivieren und die Möglichkeit der Zuordnung der Randomisationsnummer zum jeweiligen Patienten sicherzustellen.

12. Versicherung

Eine Patienten-Versicherung wurde abgeschlossen (s. Anhang).

13. Ethische Aspekte

Die vorliegende randomisierte prospektive klinische Therapieoptimierungsstudie wird gemäß den Richtlinien der Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki in der revidierten Fassung von Venedig, Tokio und Hongkong durchgeführt. Die Aufnahme eines Patienten in die Studie erfolgt nur nach angemessener Aufklärung (vgl. 3.5) und nach schriftlichem Einverständnis (Anhang 6 und 7).

Das Protokoll wurde der Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin zur Prüfung vorgelegt. Mit Datum vom 5.10.1999 wurden keine grundsätzlichen Einwände erhoben.

14. Zeitlicher Rahmen der Studie

Die Studie soll am 01.12.2002 zur Randomisation eröffnet werden. Insgesamt müssen 200, Patienten rekrutiert werden. Es wird von einer Rekrutierungsdauer von maximal 7 Jahren ausgegangen. Hieran schließt sich eine weitere Nachbeobachtung von 4 Jahren an.

Studienbeginn: 01.12.2002

Rekrutierungsende: 01.12.2009

Studienende: 01.12.2013

Sollte sich nach einem Zeitraum von zwei Jahren zeigen, daß eine ausreichende Anzahl von Patienten für die vorliegende Studie rekrutiert werden kann, soll bereits eine Erhöhung der progreßfreien Rate von 50% auf 60% durch die Kombination mit der Radiotherapie nachgewiesen werden können. Hierzu ist eine Fallzahl von 194 Patienten pro Therapiearm erforderlich (d.h. insgesamt 388).

15. Literaturverzeichnis

15.1 Allgemeiner Teil

1. Anscher, MS, Prosnitz LR: Radiotherapy vs. hormonal therapy for the management of locally recurrent prostate cancer following radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 953, 1989
2. Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz LR: Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten year update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33: 37, 1995
3. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Colette L, Pierat M: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 337: 295, 1997
4. Cadeddu JA, Partin AW, De Weese TL, Walsh PC: Long term results of radiation therapy for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy. *J Urol* 159: 173-178, 1998
5. Catalona WJ, Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 152: 1837, 1994
6. Coetzee LJ, Hars V, Paulson DF: Postoperative prostate antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy. *Urology* 47:232-235, 1997
7. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC, Carroll PR: Local recurrence after radical prostatectomy: characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins. *Urology* 47: 225, 1996
8. Epstein JI, Carmichael MJ, Pizov G, Walsh PC: Influence of capsular penetration on progression following radical prostatectomy: a study of 196 cases with long-term follow up. *J Urol* 150: 135, 1993
9. Epstein JI, Pizov G, Walsh PC: Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 71: 3582, 1993
10. Eulau SM, Tate DJ, Stamey TA, Bagshaw MA, Hancock SL: Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostatic cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41: 735-740, 1998
11. Forman JD, Meetze K, Pontes E, Wood DP, Shamsa F, Rana T, Porter AT: Therapeutic irradiation for patients with an elevated post-prostatectomy prostate specific antigen level. *J Urol* 158: 1436-1440, 1997
12. Formenti SC, Lieskovsky G, Simoneau AR, Skinner D, Groshen S, Chen SC, Petrovich Z: Impact of moderate dose of postoperative radiation on urinary continence and potency in patients with prostate cancer treated with nerve sparing prostatectomy. *J Urol* 155: 616, 1996
13. Garg MK, Tekyi-Mensah S, Bolton S, Velasco J, Pontes E, Wood DP Jr, Porter AT, Forman DJ: Impact of postprostatectomy prostate-specific antigen nadir on outcomes following salvage radiotherapy. *Urology* 51: 998-1002, 1998
14. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU): Report 50: Prescribing, recording, and reporting Photon beam therapy. ICRU, Bethesda, 1993
15. Kaplan ID, Bagshaw MA: Serum prostate-specific antigen after postprostatectomy radiotherapy. *Urology* 39: 401, 1992
16. Kurek R, Renneberg H, Lubben G, Kienle E, Tunn UW: Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol* 35 Suppl.: 27, 1998

17. Leventis AK, Shahrokh SF, Kattan MW, Butler EB, Wheeler TM, Slawin KM: Prediction of Response to Salvage Radiation Therapy in Patients With Prostate Cancer Recurrence After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol* 19: 1030-1039, 2001
18. Lightner D, Lange PH, Reddy PK, Moore L: Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 144: 921, 1990
19. Link P, Freiha FS, Stamey TA: Adjuvant radiation therapy in patients with detectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 145: 532-534, 1991
20. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, Park J, Althausen A, Heney NM, Shipley WU: Adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 38: 731-736, 1997
21. Ohori M, Wheeler, TM, Kattan, MW, Goto, Y, Scardino, PT: Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 154: 1818, 1995
22. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC: Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 43: 649-659, 1994
23. Perez CA, Eisbruch A: Role of postradical prostatectomy irradiation in carcinoma of the prostate. *Sem Radiooncol* 3: 198, 1993
24. Pilepich MV, Krall JM, Al-Sarraf M, John MJ, Doggett RLS, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, Shipley WU, Grignon D, Capla R, Cox JD: Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the radiation therapy oncology group. *Urology* 45: 616, 1995
25. Roger R, Grossfeld GD, Roach III M, Shinohara K, Presti JC, Carroll PR: Radiation therapy for the management of biopsy proved local recurrence after radical prostatectomy. *J. Urol.* 160: 1748-1753, 1998
26. Rosen MA, Goldstone L, Lapin S, Wheeler T, Scardino PT: Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 148: 331, 1992
27. Schellhammer PF, El-Mahdi AM: Local failure and related complications after definitive treatment of carcinoma of the prostate by irradiation or surgery. *Urol Clin North Am* 17: 835, 1990
28. Schild SE, Wong WW, Grado GL, Halyard MY, Novicki DE, Swanson, SK, Larson TR, Ferrigni RG: The results of radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 535, 1996
29. Syndicus I, Pickles T, Kostashuk E, Sullivan LD: Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control. *J Urol* 155: 1983, 1996
30. van den Ouden D, Bentvelsen FM, Boeve ER, Schröder FH: Positive margins after radical prostatectomy: correlation with local recurrence and distant progression. *Br J Urol* 72: 489, 1993
31. Van den Ouden D, Davidson PJT, Hop W, Schröder FH: Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* 151: 646, 1994
32. Vander Kooy MJ, Pisansky TM, Cha SS, Blute ML: Irradiation for locally recurrent carcinoma of the prostate following radical prostatectomy. *Urology* 49, 65-69, 1997
33. Wiegel T, Bressel M, Arps H, Hübener KH: Radiotherapy of local recurrence following radical prostatectomy. *Strahlenther Onkol* 168: 333, 1992
34. Wiegel T, Bressel M, Carl UM: Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy - results of 56 patients. *Eur J Can* 31A: 5, 1995

35. Wiegel T, Steiner U, Hinkelbein W: Strahlentherapie nach radikaler Prostatektomie - Indikationen, Ergebnisse und Nebenwirkungen. *Strahlenther Onkol* 173: 309, 1997
36. Wiegel T, Hinkelbein W, Steiner U, Miller K: Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control. Letter to the editor. *J Urol* 159: 965-966, 1997
37. Wiegel T, Hinkelbein W: Lokal fortgeschrittenes Protatakarzinom (T2b-T4 No) ohne und lokoregionär fortgeschrittenes Prostatakarzinom (Tx N+) mit Lymphknotenmetastasen. Ist eine Strahlentherapie der pelvinen Lymphabflußwege indiziert oder nicht indiziert? *Strahlenther Onkol* 174: 231-236, 1998
38. Wiegel T: Welchen Stellenwert hat die Strahlentherapie in der Therapie des Prostatakarzinoms? *Urologe B* 38: 58, 1998
39. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS: The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32: 317, 1995
40. Zietman AL, Edelstein RA, Coen JJ, Babayan RK, Kane RJ: Radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate: the influence of preoperative and pathologic findings on biochemical disease-free outcome. *Urology* 43: 828, 1994
41. Zietman AL, Shipley WU, Coen JJ: Radical prostatectomy and radical radiation therapy for clinical stages T1 to 2 adenocarcinoma of the prostate: new insights into outcome from repeat biopsy and prostate specific antigen followup. *J Urol* 152: 1806, 1994
42. Zincke H, Utz DC, Taylor WF: Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for clinical stage C prostatic cancer: role of adjuvant treatment for residual cancer and in disease progression. *J Urol* 135: 1199, 1986

15.2 Biometrischer Teil

1. Cox DR: Regression models and life tables. *J Roy Stat Soc (B)* 34: 187-202, 1972
2. Gehan E: A generalized Wilcoxon test for comparing arbitrarily single censored samples. *Biometrika* 52: 203-223, 1965
3. Haybittle JL: Significance testing in the comparison of survival curves from clinical trials of cancer treatment. *Rec Res Cancer Res* 111: 75-81, 1988
4. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 53: 457-481, 1958
5. Lachin JM, Foulkes M: Evaluation of sample size and power for analyses of survival with allowance for nonuniform patient entry, losses to follow-up, noncompliance and stratification, *Biometrics* 42: 507-519, 1986
6. Lan KLG, DeMets DL: Discrete sequential boundaries for group sequential trials. *Biometrika* 70: 659-663, 1983
7. O'Brien PC, Fleming TR: A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics* 35: 549-555, 1979
8. Peto R, Peto J: Asymptotically efficient rank invariance test procedures (with discussion). *J R Stat Soc A* 135: 185-207, 1972
9. Peto R, Pike MC: Design and analysis of clinical trials requiring prolonged observation of each patient. *Br J Cancer (Part I)* 34: 585-612, 1976; (Part II) 35: 1-39, 1977
10. Piantadosi S: Clinical trials - a methodologic perspective. John Wiley, New York, 1997, pp. 230 - 269
10. Prentice RL: Linear rank tests with right censored data. *Biometrika* 65: 167-179, 1978

Anhang

1. **Dokumentation der Akut-Reaktionen nach dem RTOG-Score (1. bis 90. Tag nach Behandlungsbeginn)**

nach: Perez CA, Brady LW (Edts.): Principles and practice of radiation oncology. Third Edition. Lippincott-Raven Publishers, 1997

Harnblase / Urethra

- Grad 0: Keine Veränderungen.
- Grad 1: Miktionsfrequenz tags oder nachts verdoppelt gegenüber den prätherapeutischen Gewohnheiten / Dysurie / Harndrang ohne Behandlungsnotwendigkeit.
- Grad 2: Miktionsfrequenz tags oder nachts weniger häufig als jede Stunde / Dysurie / Harndrang / Harnblasenspasmen, die Lokalanästhesie erfordern.
- Grad 3: Miktionsfrequenz mit Harndrang und nächtlichem Wasserlassen stündlich oder häufiger / Dysurie / Schmerzen im Becken oder Blasenentmesmen, die in kurzen Abständen morphinartige Analgetika erforderlich machen / Makrohämaturie mit oder ohne Koagelabgang.
- Grad 4: Transfusionspflichtige Makrohämaturie / Akute Obstruktion (nicht infolge von Koagelabgängen) / Ulzeration und Nekrose.

Darm

- Grad 0: Keine Veränderungen.
- Grad 1: Erhöhte Frequenz oder wechselnde Konsistenz der Darmentleerung (keine medikamentöse Therapie erforderlich) / Nicht analgetikapflichtige rektale Beschwerden.
- Grad 2: Diarrhoen (Parasympathikolytika erforderlich) / Schleimabgang (keine Vorlagen erforderlich) / Analgetikapflichtige rektale oder abdominale Schmerzen.
- Grad 3: Diarrhoen mit der Notwendigkeit der parenteralen Ernährung / Starker Schleim- oder Blutabgang, so daß Vorlagen notwendig sind / Abdominalspannung (Geblähte Darmschlingen auf der Abdomen-Leeraufnahme).
- Grad 4: Akute oder subakute Obstruktion / Fistel oder Perforation / Transfusionspflichtige gastrointestinale Blutung / Darmdekompression mit oder ohne Fistelanlage aufgrund von Abdominalschmerzen oder Tenesmen.
- Grad 5: Jede Schädigung, die den Tod hervorruft.

2. **Dokumentation der Spät-Nebenwirkungen nach dem RTOG-Score**

nach: Perez CA, Brady LW (Edts.): Principles and practice of radiation oncology. Third Edition. Lippincott-Raven Publishers, 1997

Harnblase / Urethra

- Grad 0: Keine Veränderungen.
- Grad 1: Geringe epitheliale Atrophie / Wenige Teleangiektasien / Mikrohämaturie.
- Grad 2: Mässige Miktionsfrequenzerhöhung / Generalisierte Teleangiektasie / Intermittierende Makrohämaturie.
- Grad 3: Starke Miktionsfrequenzerhöhung und Dysurie / Schwere generalisierte Teleangiektasie (oft mit Petechien) / Häufige Hämaturie / Verringerte Blasenkapazität < 150 ml.
- Grad 4: Nekrose / Schrumpfblase (Kapazität < 100 ml) / Schwere hämorrhagische Zystitis.

Darm

- Grad 0: Keine Veränderungen.
- Grad 1: Geringe Diarrhoe / Leichte Spasmen / Darmentleerungen bis 5x tgl. / Geringe rektale Beschwerden oder Blutungen.
- Grad 2: Mässige Diarrhoen und Koliken / Darmentleerungen > 5x tgl. / Ausgeprägter rektaler Schleimabgang oder intermittierende Blutungen.
- Grad 3: Obstruktion oder Blutungen, die chirurgische Behandlung erforderlich machen.
- Grad 4: Nekrose / Perforation / Fistelbildung.
- Grad 5: Alle Spätfolgen der Bestrahlung, die direkt zum Tod führen.

3. **Klinische Gradeinteilung der Streßinkontinenz (nach Ingelman-Sundberg, 1952)**

nach: Ingelman-Sundberg, A.: Erkrankungen der Harnwege. In: Käser O, Friedberg V, Ober KG, Thomsen K, Zander J, Breckwoldt M: Gynäkologie und Geburts-hilfe, Bd. III. Thieme, Stuttgart 1988.

Grad I: Harnverlust bei Husten, Lachen, Niesen

Grad II: Harnverlust bei normalen körperlichen Aktivitäten (Gehen, Treppensteigen etc.)

Grad III: Harnverlust auch im Liegen

4. Berechnung der PSA-Verdopplungszeit

Die PSA-Verdopplungszeit wird dabei nach Leventis et. al (2001) nach folgender Formel berechnet:

$$DT = \log(2) \times T / (\log [\text{aktueller PSA}] - \log [\text{Ausgangs-PSA}]).$$

DT entspricht der PSA-Verdopplungszeit, T dem Zeitintervall zwischen Ausgangs- und End-PSA. Der Ausgangs-PSA ist der PSA-Wert zum Zeitpunkt des postop. biochemischen Progresses.

5. Dokumentationsbögen

Anhang 5.1

Dokumentation Ersterhebungsbogen

Dieses Formular ist bei der Ersterhebung auszufüllen und einzusenden an:
 Studienzentrale • Abteilung für Strahlentherapie • Universitätsklinikum Benjamin Franklin
 Hindenburgdamm 30 • 12200 Berlin

	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>	
Patienteninitialen (Vorname, Zuname)	<input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>			Geburtsdatum
Patienten-ID-Nummer	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>			Zentrum _____
Aufnahmedatum	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>			_____ Arzt / Unterschrift
Operationsdatum	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
Kopie der Histologie anbei	<input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>			
Grading / Gleason-Score	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>			
Tumorstadium (TNM)	<input type="checkbox"/> pT3a <input type="checkbox"/> pT3b pT3c pT4a <input type="checkbox"/> pN0 <input type="checkbox"/> pN+ M0 M+			
Absetzungsränder	<input type="checkbox"/> Positiv <input type="checkbox"/> Negativ			
PSA präoperativ	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> µg/l			<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
PSA postoperativ	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> • <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> µg/l			PSA unterhalb der Nachweisgrenze: Ja Nein
Nadir der Klinik	• <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> µg/l			
Nachweis des PSA-Anstiegs (Datum)	<input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>			
PSA bei Diagnose des Lokalrezidivs	<input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/> µg/l			
Datum der Diagnose des Lokalrezidivs	<input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>			
Grading / Gleason-Score	<input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>			
Anzahl der infiltrierten Stenzen:	<input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black;" type="text"/>			

Original für Krankenakte, Kopie für Studienzentrale

Anhang 5.2

Dokumentation Patho-morphologische Aufarbeitung

Dieses Formular ist bei der patho-morphologischen Aufarbeitung durch den Referenzpathologen auszufüllen und einzusenden an:
Studienzentrale • Abteilung für Strahlentherapie • Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30 • 12200 Berlin

Patienteninitialen (Vorname, Zuname)	<input type="text"/>	Journal-Nr. des örtlichen Pathologen	<input type="text"/>
Patienten-ID-Nummer	<input type="text"/>	Journal-Nr. der Referenzpathologie	<input type="text"/>
Aufnahmedatum	<input type="text"/>	Eingangsdatum in der Referenzpathologie	<input type="text"/>

Histologischer Befund

1) Tumortyp uniform pluriform

2) Grading

a) Gleason: 1. Muster
2. Muster
Score

b) Grading nach Arbeitskreis Prostatakarzinom

Anhang 5.3

Absender:

**An die Randomisierungszentrale
Abt. Strahlentherapie
UK Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12 200 Berlin, per FAX: 030-8445 4463
Datum:**

**Patientenanmeldung für die prospektiv randomisierte Studie
Neoadjuvante totale Androgenblockade plus perkutane Strahlentherapie
versus
Alleinige definitive Strahlentherapie**

Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden überprüft,
die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten liegt vor. ja nein

Kliniknummer:	
Initialen des Patienten:	Geburtsdatum:
Grading (Gleason-score):	
PSA vor Therapie:	ng/ml

Stratifizierungsmerkmale:

	Ja	Nein
PSA-Verdopplungszeit < 6 Monate		
PSA-Verdopplungszeit > 6 Monate		
Primäre Samenblaseninfiltration		
KEINE primäre Samenblaseninfiltration		
Gleason-Score < 6		
Gleason-Score > 6		

Behandelnder Arzt:

Fax-Nummer für Rückantwort:

Datum, Unterschrift

Anhang 5.4

**Absender: Randomisierungszentrale
Abt. Strahlentherapie
UK Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12 200 Berlin
Telefon: (030) 8445 3051
FAX: (030) 8445 4463**

Berlin, den

Empfänger:

PER FAX:

Patientenanmeldung für die prospektiv randomisierte Studie

**Neoadjuvante totale Androgenblockade plus perkutane Strahlentherapie
versus
Alleinige definitive Strahlentherapie**

Kliniknummer:	
Patienteninitialen:	
Randomisierungsnummer (ID):	

**Sehr geehrte Frau Kollegin,
Sehr geehrter Herr Kollege**

Vielen Dank für die Übersendung der Randomisierungsunterlagen Ihres Patienten für die o.g. Studie.

Der Patient ist randomisiert in den

		Ja	Nein
Arm A	Neoadjuvante Hormon- und Strahlentherapie bis 70,2 Gy		
Arm B	Definitive Strahlentherapie bis 70,2 Gy		

Sie erhalten die Unterlagen nochmals per Post zugesandt.
Herzlichen Dank für Ihre Bemühung.

Anhang 5.5

Dokumentation der Strahlentherapie

Dieses Formular ist bei Bestrahlungsende auszufüllen und einzusenden an:
 Studienzentrale • Abteilung für Strahlentherapie • Universitätsklinikum Benjamin Franklin
 Hindenburgdamm 30 • 12200 Berlin

Patienteninitialen (Vorname, Zuname) <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	Geburtsdatum <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
Patienten-ID-Nummer <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	Zentrum _____
Datum <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	_____ Arzt / Unterschrift

3D-Planung (1=ja, 2=nein)	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	
Anzahl der Felder	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	
Anzahl der Felder mit Individualblenden	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	
Gesamtdosis (ICRU-Referenz-Punkt)*	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	Gy
Anzahl der Fraktionen	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	
Dosismaximum im ZV*	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	%
Minimale Dosis im ZV*	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	%
Absolutes Dosismaximum*	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	%
Photonenenergie	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	MeV
PSA bei RT-Beginn	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ng/ml
PSA bei RT Ende	<input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 30px; height: 20px;" type="text"/>	ng/ml

* Bei 2D-Planung in der Zentralstrahlebene

Datum erste Bestrahlung <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>	Datum letzte Bestrahlung <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 40px; height: 20px;" type="text"/>
---	--

Wurde die Bestrahlung wie geplant durchgeführt (1=ja, 2=nein) Wenn „nein“, Hauptgrund: _____

Bei Behandlungsunterbrechung bitte Kalendarium ausfüllen (Pro Fraktion ein Kreuz)

Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>
Woche 5	Woche 6	Woche 7	Woche 8
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>
Woche 9	Woche 10		
<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>	<input style="width: 20px; height: 15px;" type="checkbox"/>

Original für Krankenakte, Kopie für Studienzentrale

Anhang 5.6

Dokumentation der Frühreaktionen

Dieses Formular ist direkt nach Bestrahlungsende auszufüllen und einzusenden an:
 Studienzentrale • Abteilung für Strahlentherapie • Universitätsklinikum Benjamin Franklin
 Hindenburgdamm 30 • 12200 Berlin

Patienteninitialen (Vorname, Zuname)

Geburtsdatum

Patienten-ID-Nummer

Zentrum _____

Datum

 Arzt / Unterschrift

RTOG-Score

Harnblase / Urethra

- Grad 0: Keine Veränderungen.
- Grad 1: Miktionsfrequenz tags oder nachts verdoppelt gegenüber den prätherapeutischen Gewohnheiten / Dysurie / Harndrang ohne Behandlungsnotwendigkeit.
- Grad 2: Miktionsfrequenz tags oder nachts weniger häufig als jede Stunde / Dysurie / Harndrang / Harnblasenspasmen, die Lokalanästhesie erfordern.
- Grad 3: Miktionsfrequenz mit Harndrang und nächtlichem Wasserlassen stündlich oder häufiger / Dysurie / Schmerzen im Becken oder Blasenentemen, die in kurzen Abständen morphinartige Analgetika erforderlich machen / Makrohämaturie mit oder ohne Koagelbildung.
- Grad 4: Transfusionspflichtige Makrohämaturie/ Akute Obstruktion (nicht infolge von Koagelabgängen) / Ulzeration und Nekrose.

Darm

- Grad 0: Keine Veränderungen
- Grad 1: Erhöhte Frequenz oder wechselnde Konsistenz der Darmentleerung (keine medikamentöse Therapie erforderlich) / Nicht analgetikpflichtige rektale Beschwerden.
- Grad 2: Diarrhoen (Parasympatholytika erforderlich) / Schleimabgang (keine Vorlagen erforderlich) / Analgetikpflichtige rektale oder abdominale Schmerzen.
- Grad 3: Diarrhoen mit der Notwendigkeit der parenteralen Ernährung / Starker Schleim- oder Blutabgang, so daß Vorlagen notwendig sind / Abdominalspannung (Geblähte Darmschlingen auf der Abdomen-Leeraufnahme).
- Grad 4: Akute oder subakute Obstruktion / Fistel oder Perforation / Transfusionspflichtige gastrointestinale Blutung / Darmdekompression mit oder ohne Fistelanlage aufgrund von Abdominalschmerzen oder Tenesmen.
- Grad 5: Jede Schädigung, die Tod hervorruft.

Wochen nach RT Beginn Datum	Gewicht [kg]	Harnblase RTOG-Score	Darm RTOG-Score	Evtl. Medikation, Dosis, Besonderheiten, weitere radiogene Reaktionen	Arzt
bei RT Beginn 0 _____.____.____					
1 _____.____.____					
2 _____.____.____					
3 _____.____.____					
4 _____.____.____					
5 _____.____.____					
6 _____.____.____					
7 _____.____.____					

Sonstige Nebenwirkungen:

Original für Krankenakte, Kopie für Studienzentrale

Anhang 5.7

Dokumentation Nachuntersuchung

Dieses Formular ist 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24, 30, 36, 42, 48, 54 und 60 Mo. nach Bestrahlungsende auszufüllen und einzusenden an:

Studienzentrale • Abt. für Strahlentherapie • Universitätsklinikum Benjamin Franklin Hindenburgdamm 30 • 12200 Berlin

Patienteninitialen (Vorname, Zuname) Geburtsdatum

Patienten-ID Rand.arm Zentrum _____

Untersuchungsdatum _____
Arzt / Unterschrift

Durchgeführte Untersuchungen:

Rektale Palpation: Unauffällig Verdachtsbefund: _____
 Sonographie: Unauffällig Verdachtsbefund: _____
 Skelettszintigraphie: Unauffällig Verdachtsbefund: _____

PSA: ng/ml PSA <0,03ng/ml: Ja Nein

Miktionsfrequenz: tags nachts

Inkontinenz: 0=keine, 1=Stressinkontinenz (z.B. Niesen), 2=Spontan; Kontrolle möglich, 3=Unkontrolliert

ED: Nein Ja: mit Therapie ohne Therapie

Gesamtbeurteilung des Tumorgeschehens:

NED Keine Änderung Progress Unbekannt

Tumorausbreitung:

Primärtumor: keiner Lokalrezidiv fraglich unbekannt
Regionäre Lk: keine Lk-Rezidiv fraglich unbekannt
Fernmetastasen: keine Neue Lokalisation: fraglich unbekannt

Neue histologische Befunde:

Nein Ja: _____

Graduierung der Nebenwirkungen nach dem RTOG-Score:

Harnblase: Grad Darm: Grad Sonstige: _____

Tumor- / Therapiebedingte Folgeerkrankungen:

Nein Ja: _____

Bei Progreß durchgeführte Maßnahmen:

Keine Operan Chemotheie Ratio Sonstiges

Anhang 5.8

Dokumentation bei nachgewiesenem Progress

Dieses Formular ist bei nachgewiesenem Progress auszufüllen und einzusenden an:
 Studienzentrale • Abteilung für Strahlentherapie • Universitätsklinikum Benjamin Franklin
 Hindenburgdamm 30 • 12200 Berlin

Patienteninitialen (Vorname, Zuname)

Geburtsdatum

Patienten-ID Rand.arm

Zentrum _____

Untersuchungsdatum

_____ Arzt / Unterschrift

Erstmals nachgewiesener Progress:

Bisherige Therapie:

Keine Operation Chemotherapie Radiatio Sonstiges:

Durchgeführte Untersuchungen:

Rektale Palpation: Unauffällig Verdachtsbefund: _____

Sonographie: Unauffällig Verdachtsbefund: _____

Skelettszintigraphie: Unauffällig Verdachtsbefund: _____

_____ Unauffällig Verdachtsbefund: _____

_____ Unauffällig Verdachtsbefund: _____

PSA: ng/ml

Tumorausbreitung:

Primärtumor: keiner Lokalrezidiv fraglich unbekannt

Regionäre Lk: keine Lk-Rezidiv fraglich unbekannt

Fernmetastasen: keine Neue Lokalisation: fraglich unbekannt

Neue histologische Befunde:

Nein Ja: _____

Tumor- / Therapiebedingte Folgeerkrankungen:

Nein Ja: _____

Durchgeführte Maßnahmen:

Keine Operation Chemotherapie Radiatio Sonstiges

Original für Krankenakte, Kopie für Studienzentrale

Anhang 5.9

Dokumentation Todesursache

Dieses Formular ist beim Tod des Patienten auszufüllen und einzusenden an:
Studienzentrale • Abteilung für Strahlentherapie • Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30 • 12200 Berlin

Patienteninitialen (Vorname, Zuname) Geburtsdatum

Patienten-ID-Nummer Zentrum _____

Todesdatum _____
Arzt / Unterschrift

Wurde eine Autopsie vorgenommen? 1=ja, 2=nein

Tumorausbreitung beim Tod.

Bitte folgende Kodierung benutzen:

- 0=Keine
- 1=Verdächtig
- 2=Klinisch positiv
- 3=Radiologisch positiv
- 4=Histologisch gesichert
- 5=Nicht bekannt

Ehemalige Prostataregion

Pelvine Lymphabflußwege

Paraaortale Lymphabflußwege

Lunge

Knochen

Leber

Hirn

Sonstige: _____

Todesursache

Bitte folgende Kodierung benutzen:

1=ja, 2=nein

Primärtumor

Metastasen

Interkurrente Erkrankung: _____

Original für Krankenakte, Kopie für Studienzentrale

Anhang 5.10

Dokumentation Abschlussdaten

Dieses Formular ist bei Ausscheiden des Patienten* aus der Studie auszufüllen und einzusenden an:
Studienzentrale • Abteilung für Strahlentherapie • Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30 • 12200 Berlin

***Bei Tod des Patienten ist nur das Formular Dokumentation Todesursache auszufüllen.**

Patienteninitialen (Vorname, Zuname)	<input type="text"/> <input type="text"/>	Geburtsdatum	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Patienten-ID-Nummer	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Zentrum	_____
Todesdatum	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	_____	Arzt

Grund des Ausscheidens aus der Studie

Andernorts in Betr. Pat. nicht auffindbar Verweigert weitere Betreuung unbekannt

Datum der letzten Information über den Patienten

Quelle der Angaben:

Eigenes Zentrum Andere Klinik : Niedergelassener Arzt:

Gesamtbeurteilung des Tumorgeschehens zum Zeitpunkt des Ausscheidens:

- NED
 Progress: lokal systemisch
 Unbekannt
 Beurteilung unmöglich

Original für Krankenakte, Kopie für Studienzentrale

6. Nachsorge-Verlaufsschema

Patienteninitialen Geb.datum Patienten-ID Zentrum: _____

Jahr		1				2				3	4	5	6	7	8	9	10			
Monat	0	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60	72	84	96	108	120
Miktionsfrequenz, Kontinenz, Potenz		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Rektale Palpation		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
PSA		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Skelettszintigraphie					•				•		•		•		•	•	•	•	•	•
Sonographie Nieren		•	•		•		•		•		•		•		•	•	•	•	•	•
Graduierung der Nw nach RTOG-Score		•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Erhebung der Lebensqualität	•		•		•				•		•		•		•	•	•	•	•	•

Spezielle Zusatzuntersuchungen:

TRUS +/- Stanzbiopsie bei suspekter DRE und/oder PSA-Anstieg

Retrogrades Urethrogramm / Urethroskopie bei Harnstrahlabschwächung, Plateau-Profil im Uroflow, pathologischem Restharn

7. Patienteninformation

Patienteninformation: Behandlung des histologisch gesicherten Lokalrezidives nach radikaler Prostatektomie

Sehr geehrter, lieber Patient,

Bei Ihnen wurde ein Lokalrezidiv eines früher durch radikale Prostatektomie entfernten Prostatakarzinoms nachgewiesen. Das bedeutet, daß der Tumor auch nach einem unter Umständen langen Intervall seit der Operation wieder aufgetreten ist. Dieses lokale Rezidiv kann durch den Urologen nicht komplett entfernt werden. Es gibt verschiedene therapeutische Möglichkeiten, wie nun weiter verfahren werden kann, um Ihnen zu helfen. Einerseits kann eine hormonelle Therapie begonnen werden, andererseits kann eine alleinige Strahlentherapie ohne eine Hormontherapie zur lokalen Vernichtung des Tumor eingesetzt werden, es ist jedoch auch eine Kombination einer zeitweiligen Hormon- in Verbindung mit einer Strahlentherapie möglich. Zwei dieser Möglichkeiten sollen im Rahmen dieser Therapiestudie überprüft werden. Um für sich zu entscheiden, ob Sie an dieser Therapiestudie teilnehmen möchten, sollen Sie zuvor ausführlich über den möglichen Nutzen und die evtl. Risiken dieser Behandlungsformen unterrichtet werden. Die vorliegende schriftliche Information dient nur der Ergänzung zu dem ausführlichen Gespräch mit Ihren behandelnden Ärzten, die Sie gesondert über Nutzen und Risiken dieser Therapiestudie aufklären werden. Mit ihnen können Sie dann auch zusätzlich auftretende Fragen persönlich besprechen.

Behandlungsverlauf

Sollten Sie die kombinierte Hormon- und Strahlentherapie bekommen, so wird zunächst die beschriebene Hormontherapie für 8 Wochen begonnen und während der Strahlentherapie fortgesetzt. Die Hormontherapie wird dann am Ende der Strahlentherapie abgesetzt. Nach achtwöchiger Hormontherapie beginnt die Strahlentherapie, wobei in der Regel eine Strahlentherapie des ehemaligen Prostatabettes und der Samenblasenregion unter sicherem Einschluß des Lokalrezidives eingesetzt wird. Unter Einschluß der Therapieplanung und der Vorbereitungen dauert die gesamte Behandlung, die ambulant durchgeführt wird, knapp 9 Wochen. Hierbei wird eine Woche für die Vorbereitung der Bestrahlung benötigt. Diese

relativ lange Zeit der Bestrahlung wird benötigt, da die Strahlentherapie in relativ vielen kleinen Einzeldosen verabreicht wird, um Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

Sollten Sie ausschließlich bestrahlt werden, gilt das oben Gesagte ohne die zusätzliche Hormontherapie. Auch hier beträgt die Zeit der Strahlentherapie inklusive der Bestrahlungsplanung knapp 9 Wochen.

Möglicher Nutzen der Behandlung

Mit beiden Therapieformen liegen bereits viele Erfahrungen vor. Es handelt sich um sogenannte Standardtherapien. Unklar ist zum jetzigen Zeitpunkt, welche von beiden die Bessere ist. Möglicherweise zeigt sich bei der vorliegenden Therapiestudie, daß das kombinierte Vorgehen der Hormon- und Strahlentherapie wirksamer ist, dieses ist jedoch nicht bewiesen. Durch die Hormontherapie werden sowohl der Tumor im Bereich der Prostataregion als auch möglicherweise kleinste Fernabsiedelungen behandelt. Ob die Strahlentherapie darüber hinaus einen weiteren Effekt auf das bei Ihnen gesicherte Lokalrezidiv hat, soll in dieser Studie überprüft werden. Über die Strahlentherapie des Prostatakarzinoms liegen umfangreichste Daten vor. Die prinzipielle Wirksamkeit ist, wie auch die der Hormontherapie gesichert.

Mögliche Nebenwirkungen der Behandlung

Sowohl bei der Hormontherapie als auch bei der kombinierten Hormon- und Strahlentherapie kann es auch bei sorgfältigster Durchführung zu Nebenwirkungen kommen.

Die Nebenwirkungen der vorübergehenden Hormontherapie sind vielfältig. Sie umfassen eine vorübergehende Abnahme der Libido und der Potenz bis hin zu Impotenz, Hitze wallungen und Schweißausbrüchen. Darüber hinaus kann es zu einer Veränderung des Körpergewichtes und zu einem Spannungsgefühl sowie einer Schwellung in den Brustdrüsen kommen. Depressive Verstimmungen, Magen-Darmbeschwerden, Leberfunktionsstörungen und Haarausfall sind seltener.

Bei der perkutanen Strahlentherapie treten typischerweise Blähungen, Durchfälle und verstärkter Harndrang als Akutreaktion während der Bestrahlungszeit auf. Darüber hinaus kann es zur Hautrötung, häufigeren Blasenentleerungen, Brennen beim Wasserlassen und selten unwillkürlichem Urinverlust kommen. Diese Akutnebenwirkungen bilden sich in der Regel nach dem Ende der Bestrahlung komplett zurück.

Als Spätfolgen können gelegentlich chronische Reizungen des Darmes und der Blase auftreten, die jedoch dann meist keinen schweren Verlauf nehmen. Auch Wundheilungsstörungen bei evtl. späteren Operationen oder Verletzungen im bestrahlten Gebiet sind möglich. Sehr selten (< 4%) sind ernstere Nebenwirkungen wie eine Einengung der Harnröhre, Fisteln, Verklebungen und Verengungen von Darmschlingen sowie Geschwüre im Enddarm, die im Extremfall zur Anlage eines künstlichen Darmausganges führen können. Extrem selten sind Veränderungen des Knochengewebes im Bestrahlungsgebiet. Diese möglichen Akut- und Spätnebenwirkungen werden Ihnen in einem Gespräche mit einem Strahlentherapeuten ausführlich erläutert. Sie erhalten darüber hinaus einen gesonderten Aufklärungsbogen.

Diagnostische Untersuchungen

Es werden die üblichen Nachsorgeuntersuchungen wie bei einem bösartigen Prostatatumor durchgeführt. Im Rahmen der Studie werden keine zusätzlichen Untersuchungen notwendig sein. Es werden regelmäßig nach einem festgelegten Schema der PSA-Wert kontrolliert und eine Skelettszintigraphie in definierten Abständen durchgeführt.

Therapieentscheidung

Bisher ist die Therapie bei der Diagnose eines Lokalrezidives nach radikaler Prostatektomie nicht einheitlich. Einerseits werden Patienten hormonell therapiert, andererseits erhalten sie eine Strahlentherapie, gelegentlich auch beides zusammen als Dauertherapie. Zum jetzigen Zeitpunkt existiert kein eindeutiger Beweis, daß eine Therapie der anderen überlegen ist. Aufgrund von Erfahrungen aus den letzten Jahren besteht der Eindruck, daß durch eine zeitweilige Hormon- und Strahlentherapie nach der Diagnose das Risiko der Fernmetastasierung gesenkt werden kann und somit die Heilungschancen verbessert werden können.

Nach dem heutigen Wissensstand der Medizin kann jedoch nicht gesagt werden, welche Therapie für den einzelnen Patienten die bessere ist. Um diese Frage objektiv, daß heißt unbeeinflusst von äußeren Faktoren zu klären, muß die Therapieentscheidung nach dem Zufallsprinzip - wie beim Werfen einer Münze - (Randomisierung) getroffen werden. Insgesamt sollen etwa 200 Patienten an der Studie teilnehmen. Die Dauer der Studie wird etwa 10 Jahr betragen. Die Behandlung wird abgebrochen, wenn sich unverträgliche Nebenwirkungen zeigen. Sollten sich im Verlauf der Studie neue wissenschaftliche Erkenntnisse ergeben, die

eine Fortführung der Studie ethisch nicht vertretbar erscheinen lassen, wird diese abgebrochen. Diese Studie wurde der Ethikkommission der Freien Universität Berlin vorgelegt. Diese erhebt keine Bedenken gegen ihre Durchführung.

Weitergabe von Daten

Wir bitten Sie um Ihr Einverständnis, die erhobenen Daten Ihrer Erkrankung und Behandlung zu dokumentieren und wissenschaftlich auszuwerten. Nur so kann der optimale Nutzen für alle Patienten gewonnen werden. Ihre Krankenunterlagen werden dabei im Sinne des Datenschutzes selbstverständlich vertraulich behandelt. Weder Ihr Name noch persönliche Informationen werden in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet.

Für die Teilnehmer einer klinischen Studie ist nach §§ 40, 41 des Arzneimittelgesetzes der Abschluss einer Versicherung vorgeschrieben. Um diesen Versicherungsschutz nicht zu gefährden, sollten Sie die im Abschnitt „Obliegenheiten des Versicherten“ der Allgemeinen Versicherungsbedingungen genannten Punkte beachten, insbesondere folgende:

Während der Dauer der Studie dürfen Sie sich einer anderen ärztlichen Behandlung nur nach Rücksprache mit dem Prüfarzt unterziehen, Notfälle sind von dieser Regelung ausgenommen. Eine Notfallbehandlung muss nachträglich an den Prüfarzt gemeldet werden.

Eine Gesundheitsschädigung, die als Folge der klinischen Prüfung eingetreten sein könnte, müssen Sie dem Versicherer unverzüglich schriftlich anzeigen. Wenden Sie sich hierzu bitte direkt an die

**AXA COLONIA Versicherung AG, Postfach 10 10 42, 40001 Düsseldorf,
Telefon 0 180 3 – 55 66 22, FAX (0211) 945-29589**

und informieren Sie Ihren Prüfarzt.

Diese Meldung an die Versicherung kann auch der Prüfarzt für Sie übernehmen, wobei Sie eine Kopie der Schadensmeldung erhalten werden.

Eine Kopie der Versicherungsbedingungen wird Ihnen mit diesem Schreiben ausgehändigt.

Recht auf Behandlungsverweigerung oder auf Widerruf der Einverständniserklärung

Die alleinige Entscheidung über eine Einleitung der Behandlung liegt bei Ihnen. Sollten Sie sich gegen die Teilnahme an dieser Studie entscheiden, entsteht Ihnen kein, wie auch immer gearteter Nachteil. Alle Behandlungsmöglichkeiten stehen Ihnen zur Verfügung. Auch nach

Beginn der Therapie können Sie Ihre Einverständniserklärung jederzeit zurücknehmen. In keinem Fall entstehen Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile in der medizinischen oder ärztlichen Versorgung.

Für evtl. weitere Fragen steht Ihnen Frau / Herr Dr. gern zur Verfügung.

8. Einwilligungserklärung

NAME:

GEBURTSDATUM:

Das Aufklärungsgespräch erfolgte am

durch

Ich habe das Merkblatt "Patienteninformation: Behandlung des histologisch gesicherten Lokalrezidivs nach radikaler Prostatovesikulektomie" sowie die persönliche ausführliche Aufklärung über die möglichen Vor- und Nachteile der Behandlung erhalten und verstanden. Meine Fragen wurden umfassend beantwortet.

Mir ist bekannt, dass zu meinem Schutz eine Versicherung abgeschlossen wurde. Was ich zu beachten habe, um diesen Versicherungsschutz nicht zu gefährden, wurde mir mitgeteilt. Eine Kopie der Allgemeinen Versicherungsbedingungen habe ich erhalten.

- O Ich dokumentiere hiermit meine Entscheidung für die genannte Therapie.
Ich erkläre mich mit der Randomisierung und der Durchführung der Therapie einschließlich diagnostischer Untersuchungen einverstanden.
Ich weiß, daß ich diese Entscheidung jederzeit zurücknehmen kann, ohne daß mir dadurch Nachteile in der medizinischen bzw. ärztlichen Versorgung entstehen.

Ich erkläre, dass ich mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten/Studiendaten und ihrer anonymisierten Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörde einverstanden bin.

(Ort, Datum - vom Patienten einzutragen)

(Unterschrift Patient)

(Ort, Datum)

(Unterschrift Prüfarzt)

Anhang 9

Fragebogen zur Gesundheitlichen Verfassung (LQ)

Dieses Formular ist vom Patienten auszufüllen und einzusenden an:
 Studienzentrale • Abteilung für Strahlentherapie • Universitätsklinikum Benjamin Franklin
 Hindenburgdamm 30 • 12200 Berlin

Patienteninitialen (Vorname, Zuname)

Geburtsdatum

Patienten-ID-Nummer

Zentrum _____

Datum

VERTRAULICH

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Antworten.

Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

	NEIN	JA
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z. B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2
4. Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?	1	2
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder beim Benutzen der Toilette?	1	2
6. Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt?	1	2
7. Sind Sie gänzlich außerstande im Beruf oder im Haushalt zu arbeiten?	1	2

Während der letzten Woche:

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mußten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatte Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	3
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4

Studienprotokoll: **Neoadjuvante Hormon- und Strahlentherapie vs. alleinige Strahlentherapie bei Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie**

18. Waren Sie müde?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4
26. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinischen Behandlung Ihr Zusammensein bzw. Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft.

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren körperlichen Zustand während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

30. Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

Patienten berichten manchmal, daß sie folgende Beschwerden haben. Bitte geben Sie das Ausmaß an, in dem diese Beschwerden **während der letzten Wochen** bei Ihnen aufgetreten sind.

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
31. War Ihre Leistungsfähigkeit spürbar vermindert?	1	2	3	4
32. Mußten Sie Ihre Eßgewohnheiten verändern?	1	2	3	4
33. Haben Sie Gewicht verloren?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Fieber oder Schüttelfrost?	1	2	3	4
35. Hat Ihr Appetit zugenommen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Probleme beim Wasserlassen?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schweißausbrüche?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4

Studienprotokoll: **Neoadjuvante Hormon- und Strahlentherapie vs. alleinige Strahlentherapie bei Lokalrezidiv nach radikaler Prostatektomie**

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| 40. Haben Sie eine Brustschwellung bei sich bemerkt? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40a. Hatten Sie ein Spannungsgefühl in der Brust? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40b. Hat sich Ihr Geschlechtsleben verändert? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40c. Hatten Sie Mißempfindungen an den Geschlechtsorganen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 40d. Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen? | 1 | 2 | 3 | 4 |

Hatten Sie Schmerzen

- | | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 41. beim Sich-Hinsetzen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 42. in den Knochen? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 43. im Unterleib? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 44. an anderer Stelle? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Wenn ja, wo? _____ | | | | |
| 45. Nehmen Sie Medikamente gegen Schmerzen ein? | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 46. Wenn ja, wie gut haben sie geholfen? | 1 | 2 | 3 | 4 |

47. Wie stark hat ihre bisherige medizinische Behandlung Sie belastet?

1	2	3	4	5	6	7
überhaupt nicht					sehr stark	

48. In welcher Hinsicht hat Sie die medizinische Behandlung belastet?

49. Was hat Ihnen - neben der medizinischen Behandlung - am meisten geholfen?

50. Wie zuversichtlich sind Sie bezüglich Ihrer Gesundheit in naher Zukunft?

1	2	3	4	5	6	7
wenig zuversichtlich			sehr zuversichtlich			



Probandenversicherung Nr. 40 22 40 00998

Versicherungsnehmer :

FC Berlin
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Abt. für Strahlentherapie
PD Dr. med. T. Wiegand
Hindenburgdamm 30

12200 Berlin

Versicherungsdauer :

vom 01.02.2001 bis 01.01.2007

- je mittags 12.00 Uhr -

Abweichend von § 5 Abs. 2 der AVB-Probandenversicherung bedarf die Verlängerung des Vertrages einer besonderen Vereinbarung.

Versicherer :

AXA COLONIA VERSICHERUNG
Aktiengesellschaft

Versicherungsleistung/
Höchstleistung :

Wird in Teil B, § 6 der Allgemeinen Versicherungs-Bedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln (Probanden-Versicherung) geregelt.

Bedingungen :

Allgemeine Versicherungs-Bedingungen für klinische Prüfungen von Arzneimitteln (Probanden-Versicherung) (1.20.200) und geschriebene Besondere Bedingungen S. 2

Prämie :

Vorausprämie für die Zeit
vom 01.02.2002 bis 01.01.2007
11.375,00 DM zuzüglich
15 % Versicherungssteuer

Erhebung 13.081,30 DM

Düsseldorf, den 23.04.2001

(wpk18312)/wpj/23.04.01

COLONIA

Seite 2

Besondere Bedingungen

1. Versichert im Rahmen des Vertrages ist ausschließlich nachstehend bezeichnete Studie:

Prospektive randomisierte multizentrische Studie zur Behandlung von Patienten mit histologisch gesichertem Lokalrezidiv nach radikaler Prostatovesikulektomie.
Neoadjuvante totale Androgenblockade plus perkutane Strahlentherapie versus alleinige perkutane Strahlentherapie
2. Weitere Prüfungen/Studien können vom Versicherungsschutz nur erfaßt werden, wenn sie rechtzeitig vor Beginn angemeldet werden und Einigung über die zu erhebende Prämie und Bedingungen erzielt wurden.
3. Voraussetzung für die Gewährung des Versicherungsschutzes ist, daß vor Beginn der unter 1. bezeichneten Studie hierfür ein positives Votum einer Ethikkommission erstellt wurde.

4.	<u>Prämienberechnung/Prämienhebung</u>	
	175 Probanden à 65,00 DM (Mindestprämie 9.900,00 DM)	11.375,00 DM
	zuzüglich 15 % Versicherungssteuer	1.706,30 DM
	Erhebung	13.081,30 DM

Abweichend von § 15 AVB teilt der Versicherungsnehmer nach Beendigung der Studie die tatsächliche Anzahl der eingesetzten Probanden mit.

Unerwünschte Ereignisse / Adverse Event und Serious Adverse Event

Definitionen

Unerwünschte Ereignisse / Adverse Event (AE) sind

- **alle im Rahmen einer klinischen Prüfung beobachteten Befindlichkeitsstörungen, sub-jektiven und objektiven Krankheitssymptome (einschließlich Laborwertveränderungen), interkurrente Krankheiten und Unfälle, und zwar unabhängig von einem möglichen ursächlichen Zusammenhang mit der Gabe der Prüfsubstanzen.**
- Als UE sind auch solche Ergebnisse zu bezeichnen, die im Rahmen der klinischen Prüfung in medikationsfreien Vor- und Nachperioden, unter Placebo oder bei einer Vergleichsgruppe unter medikamentöser oder nicht-medikamentöser Therapie auftreten.

Jedes unerwünschte Ereignis muß dokumentiert werden (Adverse Event Form). Soweit möglich müssen dabei die Dauer (Datum von Beginn und Ende), der Schweregrad (nach den Maßgaben der NCI Common Toxicity Criteria), die Ursache (Studienindikation, Begleiterkrankung, Zusatzmedikation, Studienmedikation oder andere), die Abhängigkeit von der Studienmediation (vermuteter Zusammenhang bzw. kein vermuteter Zusammenhang) sowie die Auswirkung auf den Studienverlauf und der Bedarf einer spezifischen Therapie angegeben werden.

Schwerwiegende Ereignisse / Serious Adverse Event (SAE) in diesem Sinne sind solche, bei denen der begründete Verdacht besteht, daß sie

- den Tod zur Folge haben,
 - lebensbedrohlich sind (ein Ereignis wird als lebensbedrohlich erachtet, wenn nach Auffassung des Prüfarztes der Patient sich während des UEs in unmittelbarer Lebensgefahr befand),
- zu einer schwerwiegenden und / oder dauerhaften Schädigung der Gesundheit oder zu einer körperlichen Behinderung führen,
- maligne Tumoren verursachen,
- angeborene Mißbildungen hervorrufen,
- einen Krankenhausaufenthalt verlängern oder notwendig machen

Maßnahmen bei einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Meldung an die AstraZeneca GmbH

Neben den erforderlichen medizinischen Maßnahmen muß vom Prüfarzt jedes schwerwiegende unerwünschte Ereignis, das während der Studie oder während 30 Tagen nach Ausscheiden des Patienten aus der Studie eintritt, der AstraZeneca GmbH **innerhalb von 24 Stunden** telefonisch oder per Fax gemeldet werden. Zusätzlich ist innerhalb von 24 Stunden das Formblatt „**Serious Adverse Event Report**“ auszufüllen und an die AstraZeneca GmbH zu senden.

Meldung an die Ethik-Kommission

Der Leiter der klinischen Prüfung ist verpflichtet, die Ethik-Kommission gemäß AMG § 40 Abs. 1 Nr. 8 über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse zu unterrichten, die während der Studie auftreten und die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten. Die AstraZeneca GmbH teilt dem Leiter der klinischen Prüfung alle ihr bekanntgewordenen schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse mit.

Meldung an die zuständige Bundesbehörde

Die gemäß AMG § 29 Abs. 1 geforderte Meldung eines bekanntgewordenen Verdachtsfalles einer schwerwiegenden Nebenwirkung oder einer Wechselwirkung mit anderen Mitteln an die zuständige Bundesoberbehörde (BfArM) wird von der AstraZeneca GmbH vorgenommen.

Klassifikation unerwünschter Ereignisse / Adverse Events

Der Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses ermöglicht die qualitative Beurteilung des Ausmaßes bzw. der Stärke eines unerwünschten Ereignisses nach dem Urteil des Prüfarztes bzw. dem Bereich durch den Patienten. Der Schweregrad gibt nicht wieder, ob das Ereignis schwerwiegend ist, sondern nur den Grad bzw. das Ausmaß der Beeinträchtigung bzw. des Ereignisses. Der Schweregrad sagt auch nicht über den Zusammenhang mit der Studienmedikation aus.

Der Schweregrad eines unerwünschten Ereignisses soll nach den Maßgaben der NCI Common Toxicity Criteria bewertet werden.

Abhängigkeit unerwünschter Ereignisse von Studienmedikation

Der Zusammenhang mit der Studienmedikation und dem Auftreten eines unerwünschten Ereignisses wird durch den Prüfarzt mit zwei Kategorien beschrieben: vermuteter Zusammenhang oder kein vermuteter Zusammenhang mit der Gabe der Prüfmedikation.

Maßnahmen zur Behandlung von unerwünschten Ereignissen

Die Maßnahmen zu der Behandlung eines unerwünschten Ereignisses werden dokumentiert.

TEILNEHMENDE KLINIKEN

Urologische Klinik und Poliklinik
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Abteilung für Strahlentherapie
Universitätsklinikum Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Krankenhaus am Urban
Urologische Abteilung
Dieffenbachstr. 1
10967 Berlin

Klinik für Urologie
Klinikum der
Philipps Universität Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg / Lahn

Abteilung für Strahlentherapie
Klinikum der
Philipps Universität Marburg
Baldingerstraße
35043 Marburg / Lahn

Klinik und Poliklinik für Urologie
Universität Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Klinik für Radioonkologie
Universität Münster
Albert-Schweitzer-Str. 33
48129 Münster

Klinik für Urologie und Kinderurologie
Städtische Kliniken Osnabrück
Am Finkenhügel 1
49076 Osnabrück

Paracelsus-Strahlenklinik
Lürmannstraße 38-40
49076 Osnabrück

Urologische Klinik und Poliklinik
Universität Rostock
Ernst-Heydemann-Straße 5/6
18057 Rostock

Klinik und Poliklinik f. Strahlentherapie
Universität Rostock
Südring 75
18059 Rostock

Urologische Klinik
Katharinenhospital
Kriegsbergstraße 60
70174 Stuttgart

Klinik für Radioonkologie
Katharinenhospital
Kriegsbergstraße 60
70174 Stuttgart

Klinik für Urologie
Klinikum Wuppertal GmbH
Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal

Klinik für Strahlentherapie
Klinikum Wuppertal GmbH
Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal

Klinik für Urologie
Missionsärztliche Klinik
Salvatorstraße 7
97074 Würzburg

Klinik für Radioonkologie
Universität Würzburg
Josef-Schneider-Straße 11
97080 Würzburg

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.