Universitätsklinikum Ulm

Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Thomas Wiegel

Auswirkungen der Dosiseskalation im Rahmen der Brachytherapie auf posttherapeutische Lebensqualität, Miktionskontrolle und PSA-Verlauf

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Ulm

Vorgelegt von
Daniela Pecher
Landsberg am Lech
2007

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Wiegel

2. Berichterstatter: PD Dr. Rainer Küfer

Tag der Promotion: 19.06.2008

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis **3**

Abkürzungsverzeichnis **5**

1 Einleitung **7**

1.1 Fragestellung 7

1.2 Das Prostatakarzinom 7

1.2.1 Epidemiologie 7

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese 8

1.2.3 Anatomie und Histologie 9

1.2.4 Klassifikationen 10

1.2.5 Diagnostik 10

1.2.6 Therapie und Prognose 13

1.3 LQ-Messung in der Medizin 17

2 Material und Methoden **18**

2.1 Datenerhebung 18

2.1.1 Querschnittsstudie 18

2.1.2 Erhebungsinstrumente 18

2.1.3 Vergleich mit Referenzdaten 20

2.2 Strahlentherapie 20

2.3 Kombinationstherapie 21

2.4 Statistische Methoden 21

2.4.1 Deskriptive Statistik 21

2.4.2 Auswahl eines Testverfahrens 21

3 Ergebnisse **23**

3.1 Allgemeine Therapiestatistiken 23

3.1.1 Altersverteilung 23

3.1.2 Staging 24

3.1.3 Histologie 29

3.1.4 Nachbeobachtungszeit 29

3.2 Lebensqualitätsbewertung 30

3.2.1 Lebensqualität in Abhängigkeit von der Dosiseskalation 30

3.2.2 Vergleich mit anderen Studien zur Lebensqualität 36

3.3 Miktionskontrolle 39

3.3.1 IPSS-Gesamtscore in Abhängigkeit von der Dosiseskalation 39

3.3.2 Signifikanzprüfung 41

3.4 PSA-Verlauf 42

4 Diskussion **45**

5 Zusammenfassung **51**

6 Literaturverzeichnis **53**

Abbildungsverzeichnis **60**

Tabellenverzeichnis **61**

Anhang I Klassifikationen des Prostatakarzinoms **62**

1 TNM-Klassifikation 62

2 Differenzierungsgrad 63

Anhang II Diagnostikschema **64**

Anhang III Fragebögen **65**

1 EORTC QLQ-C30 und PSM 65

2 IPSS-Fragebogen 83

Abkürzungsverzeichnis

ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
bNED	Biochemical No Evidence of Disease (Biochemische Rezidivfreiheit)
BPH	Benigne prostatische Hyperplasie
BT	Brachytherapie
CT	Computertomographie
cT	Klinisch ermitteltes TNM-Stadium
D90	Dosis, die 90 % des Prostatavolumens abdeckt
DGU	Deutsche Gesellschaft für Urologie
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DRU	Digital rektale Untersuchung
EBRT	External Beam Radiation Therapy
ED	Erektile Dysfunktion
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
fPSA	Freies PSA
GS	Gleason Score
GSTP1	Glutathion-S-Transferase der π-Klasse
HDR-BT	High Dose Rate Brachytherapy
HGPIN	High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia
HT	Hormontherapie
IMRT	Intensitätsmodulierte Radiotherapie

IPSS	Internationaler Prostata Symptomen Score
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDR-BT	Low Dose Rate Brachytherapy
LHRH	Lutein-Hormon-Releasing-Hormon
LQ	Lebensqualität
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
PBT	Permanente interstitielle Brachytherapie
PCA	Prostatakarzinom
PET	Positronenemissionstomographie
PSA	Prostataspezifisches Antigen
PSM	Prostataspezifisches Modul nach Küchler et al. [7]
QLQ	Quality of Life Questionnaire [1]
RPX	Radikale Prostatektomie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results Program
SF	Short Form
TNM	Tumor-, Nodi- und Metastasenstadium (vgl. Anhang I)
tPSA	Gesamt- (total) PSA
TRUS	Transrektaler Ultraschall
UICC	Union Internationale contre le Cancer
V100	Prostatavolumen, das 100 % der Verschreibungsdosis erhält
V150	Prostatavolumen, das 150 % der Verschreibungsdosis erhält
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Fragestellung

In dieser retrospektiven Studie, basierend auf der Patientenbefragung mit Hilfe der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire der European Organisation for Research and Treatment of Cancer) [1] und IPSS (Internationaler Prostata Symptomen Score), werden Lebensqualität und Miktionskontrolle nach interstitieller Brachytherapie ermittelt. Als krankheitsspezifisches Messinstrument zur Bestimmung der Lebensqualität wird das prostataspezifische Modul (PSM) von Küchler et al. [7] verwendet. Das Gesamt-Patientenkollektiv setzt sich aus den in den Jahren 2000-2005 in der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie des Universitätsklinikums Ulm behandelten Patienten zusammen, die im Zeitraum von 2000-2002 ohne und ab 2003 mit Dosiseskalation therapiert wurden. In dieser Untersuchung sollen durch eine Gegenüberstellung subjektive und objektive Auswirkungen der Dosiseskalation untersucht werden. Folgende Themen werden eingehend erörtert:

1. Auswirkung der Dosiseskalation auf die Lebensqualität
2. Vergleich mit anderen Studien zur Lebensqualität
3. Folgen der Dosiseskalation für die Miktionskontrolle
4. Auswirkung der Dosiseskalation auf den Verlauf des prostataspezifischen Antigens

1.2 Das Prostatakarzinom

1.2.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom (PCA) hat mittlerweile die höchste Inzidenz (33 %) und die zweithöchste Mortalität (10 %), bezogen auf die männliche Bevölkerung Westeuropas und Nordamerikas [38].

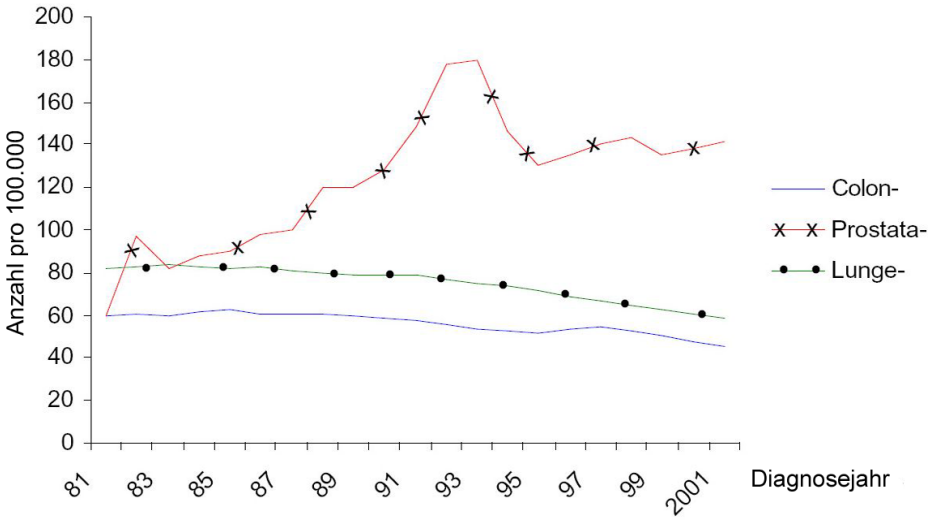

Abbildung 1: Epidemiologische Trends der häufigsten Karzinome beim Mann. Adaptiert nach [38]

In den USA diagnostiziert man 220.900, in der Europäischen Union 85.000 und in Deutschland 35.000 Neuerkrankungen pro Jahr [38, 42]. Die Inzidenz schwankt abhängig von der Herkunft: Bei Afroamerikanern liegt sie bei ca. 230, bei Asiaten bei 7 und bei Deutschen bei 70 (je 100.000) [64]. Das PCA ist eine typische Alterserkrankung: 10 % der Prostatakarzinome werden im Alter von 40 bis 59 Jahren manifest, 70 % im Alter von 60 bis 79 Jahren und 20 % im Alter von 80 Jahren. Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr kommen in weniger als 0,1 % der Fälle vor [23, 64]. Mittels Autopsie-Daten konnte gezeigt werden, dass die Prävalenz des PCA höher liegt als die Inzidenz das vermuten lässt: Bei 20 % der 60-jährigen, 37 % der 70-jährigen bzw. 60 % der über 80-jährigen ließ sich ein PCA nachweisen, das zu Lebzeiten nicht klinisch manifest geworden ist und keinen Einfluss auf Lebensqualität oder Lebenserwartung des Betroffenen hatte (sog. latentes Karzinom) [63]. 2001 sind nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 11.150 Männer an einem PCA gestorben, 400 waren jünger als 60 Jahre, 1.935 waren zwischen 60 und 70 Jahren, 8.815 Personen waren älter als 70 Jahre [40]. Aufgrund von Daten aus epidemiologischen Studien und der demographischen Entwicklung erwartet man bis ca. 2030 eine Zunahme der Prävalenz [65] (vgl. Abbildung 1). Durch die im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durchgeführte Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) und die digital rektale Untersuchung (DRU) werden Karzinome immer häufiger in frühen, noch kurativ therapierbaren Stadien entdeckt. Aus diesem Grund lässt sich in den aktuellen Statistiken eine Reduktion der tumorspezifischen Mortalität feststellen [23].

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Für die Ätiologie des Prostatakarzinoms werden verschiedene Risikofaktoren diskutiert:

1.2.2.1 Exogene Faktoren

Die Ernährung steht in kausalem Zusammenhang mit der Entstehung eines Prostatakarzinoms, da sich eine positive Korrelation zum Konsum von tierischen Fetten und Adipositas feststellen lässt, erklärbar durch die Produktion von Androgenen aus tierischen Fetten. Daneben begünstigen auch erhöhter Alkoholkonsum oder Mangel an Vitamin A, B6, B12, D oder Selen die Entstehung und das Wachstum von Prostatakarzinomzellen und können somit als karzinogen bezeichnet werden. Im Gegensatz dazu haben bestimmte Pflanzen (z.B. Soja - Verzehr v.a. in Asien verbreitet) einen tumorprotektiven Effekt, da sie sog. Phytoöstrogene enthalten [5, 22, 23].

1.2.2.2 Endogene Faktoren

Als wichtigster bekannter Risikofaktor wird nach neuesten Erkenntnissen der hereditäre Mechanismus angesehen. Das Risiko, an einem PCA zu erkranken, verdoppelt sich, wenn ein erstgradiger Verwandter betroffen ist, und erhöht sich auf das 5- bis 11fache bei Erkrankung von zwei oder mehr direkten Verwandten [25, 31]. Ergebnisse von epidemiologischen Studien zeigen, dass 5-10 % der malignen Erkrankungen durch genetische Disposition bedingt sind, bei jüngeren Prostatakarzinompatienten (< 55 Jahre) beträgt der Anteil mehr als 40 % [5]. Die Inzidenz differiert in Abhängigkeit von der Herkunft: Gemäß dem SEER-Programm (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) sind die altersadjustierten Inzidenzraten bei Afroamerikanern höher als bei Kaukasiern (272 vs. 164 Krankheitsfälle pro 100.000 Personen) [29]. Bei Asiaten liegen die Inzidenzraten generell auf einem niedrigeren Niveau als bei Kaukasiern. Der nachgewiesene Anstieg der Inzidenz bei Asiaten, die in die USA auswandern, lässt laut Kuefer [42] auf einen Zusammenhang mit den in Kapitel 1.2.2.1 genannten Faktoren schließen. Eine weitere Ursache für die Entstehung von Tumoren sind epigenetische Veränderungen. Beim PCA findet man eine Desoxyribonukleinsäure-Hypermethylierung (DNS-Hypermethylierung) im Promotorregion bei einer Reihe von Genen (v.a. Glutathion-S-Transferase der π-Klasse (GSTP1)) [5]. In einer 2003 veröffentlichten Studie von Harden et al. [33] konnte bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms in 78 % der Biopsien eine Hypermethylierung der Promotorregion des GSTP1 nachgewiesen werden. In einer Studie von Gonzalgo et al. [30] wurde gezeigt, dass in dem nach einer Biopsie gewonnenen Urin der Verdacht auf ein PCA durch Nachweis von GSTP1-Hypermethylierung zu 50 Prozent bestätigt werden konnte.

1.2.3 Anatomie und Histologie

Die kastanienförmige Prostata liegt unterhalb der Harnblase auf dem Beckenboden und umschließt ringförmig die Harnröhre am Blasenausgang. Das Normalvolumen der Prostata beträgt ca. 20 ml. Die Prostata besteht aus 30-50 Einzeldrüsen, umhüllt von Muskelgewebe und einer bindegewebigen Kapsel, und kann vom Rektum aus getastet werden. 70 % der

Prostatakarzinome sind in den dorsolateralen, peripheren Anteilen des Organs lokalisiert, bis zu 25 % in der Transitorialzone und ca. 5-10 % in der zentralen Zone [48]. Differentialdiagnostisch ist die benigne prostatische Hyperplasie (BPH) abzugrenzen, die fast ausschließlich im zentralen Anteil der Prostata vorkommt. Maligne Tumoren der Prostata sind in 95-98 % der Fälle epithelialen Ursprungs, bei den restlichen 2-5 % handelt es sich um undifferenzierte Karzinome, ungewöhnliche Karzinome, wie das neuroendokrine Karzinom bzw. das Rhabdomyosarkom [66], oder sekundäre Karzinome, die in die Prostata infiltrieren. Das häufigste unter den epithelialen Karzinomen, das Adenokarzinom, lässt sich in uniform (glandulär, kribriform, trabekulär) oder pluriform differenzieren. Histologisch weisen maligne Drüsen ein einschichtiges kubisches Epithel auf, bei dem die Basalmembran fehlt, wogegen normalen Drüsen mit einer zweischichtigen säulenartigen Epithelschicht ausgekleidet sind.

1.2.4 Klassifikationen

Für die Therapiewahl und die Prognose spielen der Infiltrations- und Differenzierungsgrad des Prostatakarzinoms eine bedeutende Rolle. Das Adenokarzinom zeigt Unterschiede in Zytologie und Struktur und demzufolge unterschiedliches biologisches Verhalten. Von den weltweit mehr als 30 unterschiedlichen Klassifikationen werden zur einheitlichen Nomenklatur die TNM-Klassifikation (T=Tumor, N=Nodi, M=Metastasen), das Grading-System der World Health Organization (WHO) und der Gleason Score (GS) angewendet. Im Anhang I sind die TNM-Klassifikation der Union Internationale contre le Cancer (UICC 2002) [72], das Grading-System und der Gleason Score aufgelistet [28].
Die TNM-Klassifikation beschreibt das klinische Ausbreitungsstadium des PCA. Das WHO-Grading-System erfasst den histologischen Differenzierungsgrad (relevant sind die drüsige Differenzierung und Kernanaplasien) des Tumors, unterteilt in hoch- (G1), mittel- (G2) und niederdifferenzierte (G3) Tumore. Die Einstufung des Malignitätsgrades eines Tumors nach Gleason erfolgt mikroskopisch in einer Skala von 1-5 [28]. Die Summe aus dem predominanten Zelltyp und einem eventuellen Subtyp ergibt den kombinierten Gleason Score (2-10), der im Vergleich zum Grading-System feiner unterscheidet. Bei einem Gleason Score von 7 ist die Zusammensetzung des kombinierten Gleason Score für die weitere Vorgehensweise von Bedeutung, da Patienten mit GS 4+3 vermehrt fortgeschrittene Tumorstadien, größere Tumorvolumina und eine höhere Metastasierungsrate aufweisen als Patienten mit GS 3+4 [16, 60].

1.2.5 Diagnostik

Das frühe, organbegrenzte Prostatakarzinom ist im Allgemeinen symptomlos. Bei weiterem Tumorprogress können Symptome entstehen, die denen der BPH ähneln, wie z.B. Abschwächung des Harnstrahls oder häufiges, v.a. nächtliches Wasserlassen. Das Screening umfasst Routineuntersuchungen wie die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens und seiner Unterfraktionen im Serum, die digital rektale Untersuchung und den transrektalen Ultraschall

(TRUS). Die Sicherung der Verdachtsdiagnose erfolgt mit Hilfe der sonographisch gesteuerten systematischen Prostatabiopsie. Diese ermöglicht eine histopathologische Aufarbeitung und die histologische Gradeinteilung des Tumors [42, 67]. Im Anhang II ist ein Stufenschema über den Einsatz diagnostischer Methoden zur Beurteilung des Prostatakarzinoms dargestellt.

1.2.5.1 Digital rektale Untersuchung

Da 70-90 % der Prostatakarzinome in den dorsolateralen, peripheren Anteilen des Organs lokalisiert sind, ist ein PCA ab einer Größe von 0,2 ml mittels DRU zu ertasten. In 15-40 % der Fälle erweisen sich abnorme Palpationsbefunde als manifeste tumoröse Läsionen, die histologisch zu 60 % bereits die Kapsel durchbrochen haben. Die digital rektale Untersuchung erreicht eine Karzinomdetektionsrate von 0,1-4 % [17, 24].

1.2.5.2 PSA-Bestimmung

Seit Ende der 80er Jahre wird die PSA-Bestimmung im Rahmen der PCA-Früherkennung eingesetzt. Sie vereinfacht, wie kein anderer Tumormarker, Diagnose, Therapie und Verlaufskontrolle des Prostatakarzinoms. Das prostataspezifische Antigen, eine kallikreinähnliche Serinprotease, wird fast ausschließlich durch die Epithelzellen der Prostata produziert und ist damit ein organ-, aber nicht tumorspezifisches Glykoprotein, weshalb der Serumspiegel auch beim Vorliegen einer benignen Prostataerkrankung (z.B. BPH, Prostatitis) oder nach Manipulationen (rektale Untersuchung, Biopsie, sexuelle Aktivität) erhöht sein kann. Um die Spezifität der Diagnostik zu potenzieren, kann man den Anteil des frei im Serum vorliegenden PSA messen und daraus den Quotienten freies PSA zu Gesamt-PSA (fPSA/tPSA) bilden, da im Gegensatz zur BPH der Anteil an freiem PSA im Serum beim PCA vermindert ist. Weitere besondere Parameter sind altersadjustierte PSA-Referenzbereiche, PSA-Density bzw. -Velocity (Verlaufsparameter) und die molekularen Sonderformen (z.B. komplexiertes PSA, Isoformen des fPSA). Laut einer Studie von D'Amico et al. 2004 ist die tumorspezifische Mortalität von Patienten mit einer PSA-Velocity von mehr als 2 ng/ml pro Jahr trotz radikaler Prostatektomie sehr hoch (bis zu 28 %) [20]. Im Moment besitzen diese Werte jedoch noch keinen festen Stellenwert in der Diagnostik [42].

75 % aller asymptomatischen Prostatakarzinome werden PSA-basiert bestimmt. Obwohl die entsprechenden prospektiven Daten noch fehlen, kann man davon ausgehen, dass durch die Diagnose des Prostatakarzinoms mit Hilfe des PSA-Wertes die PCA-spezifische Mortalität abgenommen hat. Studien zufolge haben 80-85 % der männlichen Bevölkerung einen PSA-Wert von < 4 ng/ml, 10-15 % von 4-10 ng/ml und 2-5 % einen Wert von > 10 ng/ml [14, 62]. Die Wahrscheinlichkeit, ein PCA zu detektieren, liegt bei einer Serumkonzentration von < 4 ng/ml bei kleiner 2 %, bei Werten von 4-10 ng/ml bei 25 % und bei Konzentrationen von > 10 ng/ml bei 67 % (vgl. Abbildung 2) [67].

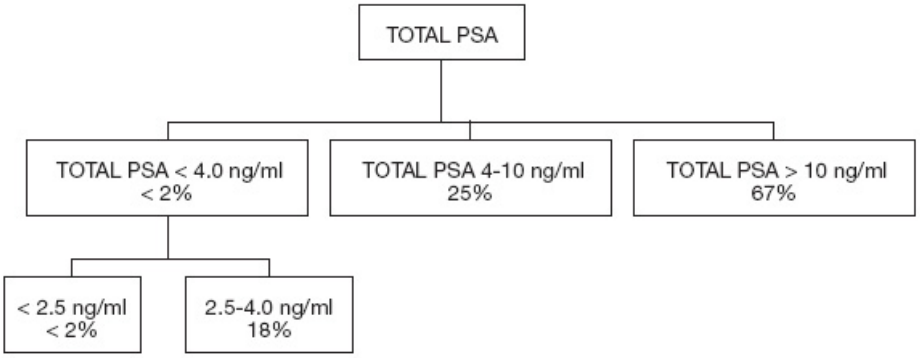

Abbildung 2: Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms entsprechend dem Wert für das Gesamt-PSA im Serum. [67, S. 6]
(PSA - Prostataspezifisches Antigen)

Das Tumorstadium ist bei einer Serumkonzentration von $<$ 4 ng/ml in 77-89 % der Fälle (abhängig vom Alter), bei Werten von 4-10 ng/ml in 71-86 % der Fälle und bei Werten von $>$ 10 ng/ml in 49-77 % der Fälle organbegrenzt [42, 53, 54].

Jedoch werden durch die differenziertere PSA-Bestimmung bereits Karzinome im Initialstadium entdeckt, die sich aufgrund des Alters der Patienten nicht mehr klinisch manifestieren bzw. nur selten die Todesursache darstellen würden (Übertherapie!) [21, 67].

1.2.5.3 Transrektaler Ultraschall

Der transrektale Ultraschall hat eine Trefferquote von 80 %. Das PCA zeigt im Ultraschall üblicherweise inhomogene, hypodense Areale in der Peripherie der Drüse. Da 30-50 % der Karzinome isodens sind, werden im Rahmen der sonographisch gesteuerten Biopsie auch die unauffälligen Bereiche biopsiert [42].

1.2.5.4 Prostatabiopsie

Indikation zur Biopsie besteht bei einem PSA-Wert von $>$ 4 ng/ml, einem suspektem Tastbefund und/oder einer PSA-Velocity von $>$ 0,5 ng/ml/yr bei einem PSA-Wert $<$ 4 ng/ml bzw. 0,75 ng/ml/yr bei einem PSA-Wert von 4-10 ng/ml [52]. Um dem mit dem Alter ansteigenden PSA-Wert gerecht zu werden, propagierten Anderson et al. [2] für verschiedene Altersgruppen unterschiedliche Grenzwerte: Patienten im Alter zwischen 40 und 49 Jahren sollten ab 1,5 ng/ml, zwischen 50 und 59 Jahren ab 2,5 ng/ml, zwischen 60 und 69 Jahren ab 4,5 ng/ml und zwischen 70 und 79 Jahren ab 7,5 ng/ml biopsiert werden. Die Prostatabiopsie erfolgt transrektal mittels ultraschallgesteuerter randomisierter Mehrfachstanze Standard (18 G-Nadeln), dabei kommt in der Regel die systematische Sextantenbiopsie zum Einsatz. Zur Verbesserung der Karzinomdetektionsrate wird eine Entnahme von acht bis zwölf Biopsien

diskutiert [56]. Erhält man bei einer Biopsie trotz eindeutiger Indikation einen negativen Befund, so kann man bei einer Rebiopsie in 20 % der Fälle ein Karzinom detektieren [39, 59]. Weitere Indikationen zur Rebiopsie sind High-grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia (HG-PIN) und Atypical Small Acinar Proliferation in der ersten Biopsie [42].

1.2.6 Therapie und Prognose

1.2.6.1 Verzögerte Therapie (watchful waiting)

Bei dieser Therapieform wird die Therapie erst bei klinischer Symptomatik oder serologisch bzw. radiologisch verifiziertem Tumorprogress initiiert. Die Prognose ist stark abhängig von den Ergebnissen des histologischen Staging. V.a. bei Patienten mit einer Lebenserwartung von weniger als 10 Jahren und einem gut differenzierten PCA (Gleason Score 2-5) scheint diese Therapieform sinnvoll (92 % Überlebensrate) [18].

1.2.6.2 Radikale Prostatektomie

Die radikale Prostatektomie (RPX) umfasst die vollständige Entfernung der Prostata, der Samenblasen und der Ampulla ductus deferentis mit retropubischem oder perinealem operativen Zugang. Eine gleichzeitige regionäre Lymphadenektomie gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) ist bei perinealem Zugang nicht möglich, diese erfolgt offen oder laparoskopisch durch einen zweiten Eingriff. Indiziert ist die radikale Prostatektomie bei Patienten mit den organbegrenzten Tumorstadien T1b, T1c und T2 bei einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren (vgl. Anhang I). Bei Tumorstadium T1a müssen alternative Therapieoptionen (watchful waiting, Strahlentherapie) berücksichtigt werden, Patienten mit Stadium T3 profitieren dann von der RPX, wenn histologisch eine nur geringfügige Kapselüberschreitung festgestellt werden konnte (T3a) [67].
Die Prognose nach einer RPX ist abhängig von präoperativen Faktoren wie dem PSA-Wert, der Tumorausdehnung und Differenzierung. Folgekomplikationen ergeben sich bei der radikalen Prostatektomie, abhängig von der Nerverhaltung, in Form von Kontinenz- und Potenzverlust [67].

In einer retrospektiven Studie von D'Amico und Kupelian 2002 wurden radikal prostatektomierte Patienten dreier unterschiedlicher Risikogruppen nach 8 Jahren auf biochemische Rezidivfreiheit (bNED - Biochemical No Evidence of Disease) untersucht. Die Wahrscheinlichkeit, tumorfrei zu bleiben, lag in der Low-Risk Gruppe (PSA-Wert < 10 ng/ml, T1c bis T2a, GS < 6) bei 88 %, in der Intermediate-Risk Gruppe (PSA-Wert 10-20 ng/ml oder GS $= 7$ oder T2b) bei 79 % und in der High-Risk Gruppe (PSA-Wert > 20 ng/ml, GS > 8) bei 62 % [19, 43].

1.2.6.3 Strahlentherapie

D'Amico und Kupelian zeigten, dass bei Low-Risk (88 % vs. 78 %) und Intermediate-Risk Gruppen die RPX etwas bessere Ergebnisse liefert als die externe Strahlentherapie (79 % vs. 65 %), bei High-Risk Patienten aber ähnliche Langzeitergebnisse (36 % vs. 35 %) vorliegen, vergleicht man das krankheitsfreie Überleben nach 8 Jahren [19, 43]. Die Strahlentherapie wird angewendet als Primärtherapie, postoperativ bei erhöhtem Risiko für lokale Progression oder als Salvagetherapie bei steigendem PSA-Wert.

Strahlentherapie Die Strahlentherapie stellt für die lokalisierten Stadien T1-T3 eine adäquate Therapie mit kurativer Intention dar. Durch eine Behandlungsplanung, gestützt auf dreidimensionale Computertomographie (3D-CT), können die erforderliche Dosis präzise ermittelt und die postradiogenen Komplikationen (Miktionsbeschwerden, irritative Darmbeschwerden) vermindert werden. Die intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT), eine Weiterentwicklung der konformalen Radiotherapie, kann durch einheitlichere Dosisverteilung die Nebenwirkungen weiter reduzieren. Entscheidend für die Höhe der Dosis ist die Einteilung in Risikogruppen (vgl. Tabelle 1) [67].

Tabelle 1: Einteilung des Prostatakarzinoms in Risikogruppen. [49, S. 143]
(PSA - Prostataspezifisches Antigen, cT - klinisch ermitteltes Tumorstadium, T1 - Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, T2a - Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger, T2b - Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, T2c - Tumor in beiden Lappen)

niedrige Risikogruppe	mittlere Risikogruppe	hohe Risikogruppe
PSA < 10 ng/ml	PSA 10,1–20,0 ng/ml	PSA > 20 ng/ml
Gleason-Score ≤ 6	Gleason-Score 7	Gleason-Score 8–10
cT1–cT2a	cT2b–cT2c	> cT2c

Bei Patienten der Low-Risk Gruppe wird eine Dosis von 73,2 Gy appliziert, was mit einer Wahrscheinlichkeit von 80-95 % biochemische Rezidivfreiheit garantiert. Für Patienten der Intermediate-Risk Gruppe scheint eine Dosiseskalation (74 Gy) günstig, eine Mitbestrahlung des Beckens (bis 50 Gy) aufgrund subklinischer positiver Lymphknoten wird diskutiert. Daneben kann eine neoadjuvante bzw. parallele Hormontherapie das Bestrahlungsergebnis verbessern. Patienten der High-Risk Gruppe und Patienten mit nachgewiesenen pelvinen Lymphknotenmetastasen haben laut EORTC-Studie eine 8-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 70 %, wenn neben der Strahlentherapie (Prostata 75 Gy, Becken 50 Gy) eine neoadjuvante und adjuvante hormonablative Therapie angewendet wird [10, 11].

Brachytherapie Die Brachytherapie (BT) ist laut den EORTC-Empfehlungen von Ash et al. indiziert bei Patienten, deren Tumor organbegrenzt ist (< T2c, GS bis 7, PSA-Wert bis

10 ng/ml) und bei denen ausreichende Abflussbedingungen (> 15 ml/s, Organvolumen < 50 ml) vorhanden sind [3].

Es gibt zwei unterschiedliche Verfahren: Die permanente und die temporäre Brachytherapie. Bei der permanenten oder LDR-Brachytherapie („Low Dose Rate", Dosisleistung zwischen 0,25 Gy/h und 2,5 Gy/h in 2 cm Abstand von der Quelle) werden die von der Indikation her gleichwertigen ^{125}J- und ^{103}Pd- Seeds implantiert, die sich jedoch in ihrer physikalischen Qualität (Halbwertszeit) unterscheiden. Die applizierte Dosis beträgt bei ^{103}Pd 120 Gy, bei ^{125}J 145 Gy [8, 45, 50]. Bei den Seeds kann man zwischen Einzel-Seeds und Strands unterscheiden. Strands sind Einzel-Seeds, die in definierten Abständen in einen steifen Vicrylfaden eingebracht sind. Dieses Perlenkettenprinzip soll das Risiko der postoperativen Migration im Vergleich zur Verwendung von Einzel-Seeds minimieren. Die Migration der Seeds kann lokal auf die Prostata begrenzt bleiben, aber auch eine extraprostatische Seed-Migration ist möglich. Als Folge einer Seed-Migration können embolische Ereignisse auftreten, z.B. Embolisation von pulmonalen Kapillargefäßen. Des Weiteren kann das Abwandern von Seeds aus der vorher berechneten Zielposition die dosimetrischen Parameter beeinflussen, die im Rahmen der Qualitätskontrolle postoperativ bestimmt werden. Als weitere Nebenwirkungen der BT können Miktionsbeschwerden und Potenzstörungen auftreten. Die temporäre oder HDR-Brachytherapie („High Dose Rate", Dosisleistung über 25 Gy/h in 2 cm Abstand von der Quelle), bei der im Afterloading-Verfahren ^{192}Ir-Radionuklide über einen implantierten Katheter eingebracht werden, erfolgt meist in Kombination mit einer perkutanen Bestrahlung zur Aufsättigung bei Patienten der Low-Risk Gruppe [27]. Analysen zeigen, dass, in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben, BT und perkutane Strahlentherapie gleichwertig sind [74].

Kombinierte Brachytherapie und perkutane Bestrahlung Sowohl die LDR- als auch die HDR-BT können mit einer perkutanen Bestrahlung kombiniert werden. Die LDR-BT wird dabei mit einer reduzierten Dosis von 80 Gy bei ^{103}Pd und 110 Gy bei ^{125}J, die HDR-BT in 2-4 Sitzungen mit einer Dosis von 6-15 Gy appliziert. Die Kombinationstherapie spricht gut an bei Patienten der High-Risk Gruppe und bei lokal fortgeschrittenen Tumoren [67].

Bestrahlung und Hormontherapie Insbesondere High-Risk Patienten und Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren profitieren von einer über die Bestrahlungszeit hinausgehende Hormontherapie, daneben wird auch bei Patienten der Intermediate-Risk Gruppe eine neoadjuvante/adjuvante Therapie diskutiert, um das krankheitsfreie Überleben, die Fernmetastasenfreiheit und eine verbesserte lokale Kontrolle zu gewährleisten [10, 11].

Postoperative Radiatio Eine postoperative Bestrahlung ist zum einen nach chirurgisch inkomplett reseziertem PCA bzw. nach RPX eines lokal fortgeschrittenen Karzinoms indiziert, zum anderen wird sie in kurativer Intention bei einem Lokalrezidiv angewendet.

1.2.6.4 Hormontherapie

Durch die bei der Hormontherapie (HT) eingesetzten Medikamente, die eine Senkung des Testosteronspiegels bewirken, wird neben der Proliferation der prostatischen Epithelzellen auch die Vermehrung maligner Zellkomplexe gestört. Die antihormonelle Therapie umfasst mehrere Therapiekonzepte: Die chirurgische Kastration (beidseitige subkapsuläre Orchiektomie), die Östrogenbehandlung (Störung des Regelkreises Hypophyse-Gonaden und dadurch verminderte Sekretion des Lutein-Hormon-Releasing-Hormons (LHRH)), die Gabe von direkt an den Testosteronrezeptoren wirkenden Antiandrogenen und die Applikation von LHRH. LHRH-Analoga wirken über eine hypophysäre Dauerstimulation, so dass der Testosteronspiegel nach initialem Anstieg (Flare-up phenomenon) auf Kastrationsniveau fällt [67]. Bei den Antiandrogenen unterscheidet man steroidale und nicht-steroidale Formen. Nicht-steroidale Antiandrogene besetzen den Testosteronrezeptor direkt an der Zelle, steroidale Antiandrogene besitzen zusätzlich eine zentrale Wirkung auf die Hypophyse. Nebenwirkung der Hormontherapie ist in erster Linie ein Verlust von Libido bzw. Potenz. Häufig kommt es auch zu Hitzewallungen und Depressionen.

Das PCA spricht im Durchschnitt nach 2 Jahren auf die antihormonelle Therapie nicht mehr an, was durch die Entwicklung einer zunehmenden Hormonresistenz begründet ist [23], d.h. die Hormontherapie ist rein palliativ und verzögert die Tumorprogression temporär, aber nicht dauerhaft. Nach Absetzen nicht-steroidaler Antiandrogene kommt es in einem Drittel der Fälle zum Absinken des PSA-Wertes und zur Verbesserung der klinischen Symptomatik (Androgen-withdrawal-Syndrom). Hormonrefraktäres Tumorwachstum entsteht in erster Linie durch Selektion resistenter Tumorzellen. Als Ultima Ratio (rein palliativ) findet hier die Chemotherapie Anwendung [67].

1.2.6.5 Tumornachsorge

Nach kurativer Therapie (RPX, Strahlentherapie, BT) sollte alle 3 bis 6 Monate ein PSA-Monitoring erfolgen, um bei einer PSA-Erhöhung ein Rezidiv frühzeitig zu erkennen. Gemäß den Kriterien der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) definiert sich ein PSA-Relapse nach operativer Primärtherapie durch dreimaliges Ansteigen des PSA-Wertes nach Erreichen des PSA-Nadirs. Nach einer Bestrahlung spricht man laut ASTRO-Kriterien von einem biochemischen Rezidiv, wenn ein PSA-Anstieg von mehr als 2 ng/ml, ausgehend vom PSA-Nadir, auftritt [57]. Dieser muss jedoch gegenüber dem Bounce-Phänomen (reversibler PSA-Anstieg innerhalb der ersten 1-2 Jahre nach einer Brachytherapie bei 34 % der Patienten) abgegrenzt werden. Battermann et al. untersuchten 2004 u.a. den Einfluss des PSA-Nadirs auf den finalen Outcome nach permanenter interstitieller Brachytherapie (PBT). Dabei stellten sie fest, dass bei Erreichen eines PSA-Nadirs von weniger als 0,5 ng/ml eine Heilungschance von 91 % besteht [6]. Für Patienten, die rein palliativ (Hormontherapie) therapiert werden, sind der PSA-Verlauf, die Geschwindigkeit des PSA-Abfalls und die Größe der PSA-Remission innerhalb von 3-6 Monaten nach Beginn der HT

von besonderer Bedeutung für die klinische Prognose. Im Falle eines Rezidivverdachts werden erneute Staging Untersuchungen entsprechend Kapitel 1.2.5 durchgeführt [67].

1.3 LQ-Messung in der Medizin

Nach der Überlebenszeit ist die Lebensqualität das wichtigste Therapieziel für den Tumorpatienten. Aus diesem Grund besteht für die Lebensqualitätsforschung in der Onkologie ein wichtiges Ziel darin, den Krankheitsstatus einzelner Patientengruppen zu beschreiben, Behandlungsstrategien hinsichtlich der Lebensqualität (LQ) zu bewerten und Therapiealternativen zu diskutieren. Die Bewertung einzelner Aspekte der LQ ist individuell höchst unterschiedlich. Versucht man dennoch, Lebensqualitätsbewertungen verschiedener Personen zu vergleichen, stellt die Tatsache, dass Lebensqualität für kranke Personen etwas grundsätzlich anderes ist als für Gesunde, einen entscheidenden Unterschied dar. Empirische Untersuchungen belegen, dass körperlich kranke Personen ihre Lebensqualität höher einschätzen als Gesunde. Theoretische Erklärungsmodelle liefern für diese unerwarteten Ergebnisse einen Ansatz, der aussagt, dass sich das Anspruchsniveau einer Person angesichts negativer Bedingungen verändert. Das Homöostasemodell geht davon aus, dass Einbußen in einem Lebensbereich durch eine Überbewertung anderer Lebensbereiche als Zugewinn der LQ empfunden werden [41].
Während man sich bereits Ende der 80er, Anfang der 90er Jahre im angloamerikanischen Raum mit der Lebensqualitätserfassung in der Medizin befasste, so kam es im deutschsprachigen Raum erst Mitte der 90er Jahre zu einer sprunghaften Zunahme der Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Medizin. Inzwischen aber ist die LQ-Bewertung auch hier etabliert und arbeitet mit klaren Definitionen. Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann verstanden werden als subjektive Einschätzung sozialer, psychischer, körperlicher und alltagsnaher Aspekte hinsichtlich Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit.
Im Bereich der Onkologie existieren verschiedene Messinstrumente zur Erfassung der Lebensqualität. Heute werden hauptsächlich folgende drei Fragebögen verwendet: EORTC QLQ-C30 [1], Short Form 36 (SF 36) [71], FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) [15]. Im Folgenden soll näher auf die Entwicklung des EORTC QLQ-C30 Fragebogens eingegangen werden, da dieser in der vorliegenden Studie verwendet wurde. Die EORTC wurde 1962 gegründet und hat sich als Ziel gesetzt, die Krebsforschung in Europa zu führen und zu koordinieren. Die Ende der 70er Jahre gegründete Forschungsgruppe „Study Group Quality of Life" der EORTC entwickelte verschiedene Fragebogen-Modelle, die im Lauf der Zeit weiter verbessert wurden. Der dabei entstandene Kernfragebogen, das so genannte „Core", dient zur Messung der Lebensqualität von Tumorpatienten. Um einen möglichst optimalen Erhebungsbogen entwerfen zu können, wurden verschieden Anforderungen an diesen Bogen gestellt, darunter die Spezifität für Tumorerkrankungen, die Multidimensionalität, die kurze Bearbeitungszeit und ausreichende psychometrische Eigenschaften. Die Entwicklung des Kernfragebogens wurde in den 90er Jahren abgeschlossen und ist mittlerweile in 24 Sprachen erhältlich.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

2.1.1 Querschnittsstudie

Die Studie wurde als Querschnittsuntersuchung angelegt, d.h. die Patienten wurden einmalig in einem definierten Zeitraum befragt.

2.1.2 Erhebungsinstrumente

182 Patienten, die sich im Zeitraum von 2000-2005 einer Brachytherapie am Universitätsklinikum Ulm unterzogen hatten, wurden anhand der Krankenakten retrospektiv statistisch ausgewertet. Das Ziel dieser Studie liegt in der Erfassung der Lebensqualität, der Miktionskontrolle sowie der lokalen Kontrolle anhand des PSA-Verlaufs. Um eine exakte Differenzierung zu gewährleisten, wird im Rahmen der Querschnittsstudie eine Unterteilung in Untergruppen vorgenommen (vgl. Tabelle 2). Die Patienten, die im Zeitraum von 2000-2002 therapiert wurden, wurden als Kontrollgruppe definiert und den Patienten der Testgruppe, die ab 2003 therapiert wurden, gegenübergestellt. Hierbei steht die Frage im Mittelpunkt, inwieweit sich Unterschiede zwischen den gewählten Patientengruppen ergeben.

Tabelle 2: Einteilung des Patientenkollektivs in Untergruppen.
(D90 - Dosis, die 90 % des Prostatavolumens abdeckt, n - Anzahl)

Gruppe	Dosiseskalation	Therapiezeitraum	Anzahl
Kontrollgruppe	nein - D90 $<$ 160 Gy	2000-2002	n = 102
Testgruppe	ja - D90 $>$ 160 Gy	ab 2003	n = 80

Für die Erfassung der Daten zur Beurteilung der Lebensqualität wurde der Fragebogen EORTC QLQ-C30 [1] in deutscher Sprache verwendet, zur Erfassung der krankheitsspezifischen Komponenten kam das prostataspezifische Modul [7] zur Anwendung. 81 der 102 Patienten der Kontrollgruppe und 75 der 80 Patienten der Testgruppe waren bereit, den EORTC QLQ-C30 zu beantworten. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 79,4 % für die Kontrollgruppe und 93,75 % für die Testgruppe. 79 der 102 Patienten der Kontrollgruppe

und 74 der 80 Patienten der Testgruppe waren bereit, den IPSS-Fragebogen zu beantworten. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 77,45 % für die Kontrollgruppe und 92,5 % für die Testgruppe. Für das fehlende Feedback von 29 Patienten gibt es folgende Gründe: 13 Patienten der Kontrollgruppe und 1 Patient der Testgruppe sind inzwischen verstorben, bei den restlichen 15 Patienten war kein weiteres Follow-up mehr möglich, entweder aufgrund unbekannter Adresse oder mangelnder Auskunftswilligkeit.
Der EORTC QLQ-C30 setzt sich zusammen aus fünf Funktionsskalen zur physischen Funktion (Frage 1-5), Rollenfunktion (Frage 6+7), kognitiven Funktion (Frage 20+25), emotionalen Funktion (Frage 21-24) und sozialen Funktion (26+27) und der Beurteilung der globalen Lebensqualität (Frage 29+30). Des Weiteren enthält der Fragebogen drei Symptomskalen zur Müdigkeit (Frage 10, 12, 18), zu Allgemeinschmerzen (Frage 9+19), Übelkeit/Erbrechen (Frage 14+15) und sechs Single-Item Fragen zu finanziellen Sorgen (Frage 28), Atemnot (Frage 8), Appetitlosigkeit (Frage 13), Verstopfung (Frage 16), Diarrhöe (Frage 17) und Schlafstörungen (Frage 11).
Das PSM fragt die Skalen Sexualität (Frage 40, 41, 54-57, 59, 60), Schmerzen (Frage 46-48), Miktion (Frage 36, 37, 42), Probleme in der Partnerschaft (Frage 53+58), Hitze (Frage 38+39), allgemeine Symptome (Frage 31-35) und Kontinenz (Frage 43+44) ab. Außerdem konnten die Patienten Angaben über die psychische Belastung durch die Behandlung (Fragen 49-51) und die Zuversicht bezüglich der Zukunft machen (Frage 52). Frage 45 geht auf rektale Nebenwirkungen ein. Bei der Frage nach Schmerzen darf neben den Folgen der Strahlentherapie und einem Fortschreiten der Erkrankung die altersbedingte Komorbidität nicht außer Acht gelassen werden (Angabe von 16 % der Patienten). Im untersuchten Patientenkollektiv trat diese in erster Linie in Form von KHK auf.

Bei fast allen Items sind vierstufige Antwortmöglichkeiten von 1 = ”überhaupt nicht” bis 4 = ”sehr” angegeben. Bei der Beurteilung der globalen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), der psychischen Belastung durch die Behandlung und bei der Zuversicht bezüglich der Zukunft (PSM) sind siebenstufige Antwortmöglichkeiten von 1 = ”sehr schlecht” bis 7 = ”ausgezeichnet” angegeben. Die Antworten zu den einzelnen Items fließen in eine Formel ein, mit deren Hilfe sich der Score einer Subskala berechnen lässt [26]. Dieser Score kann nach der entsprechenden Umrechnung Werte von 0 bis 100 annehmen. Bei den Funktionsskalen stehen hohe Mittelwerte in der linearen Skala für eine gute Lebensqualität. Je höher der Score desto besser ist die Funktion. Bei den Symptomskalen und den Single-Item Fragen steht ein hoher Score in der linearen Skala für ausgeprägte Symptome und Einbußen in der Lebensqualität.

Die Bestimmung des IPSS dient in erster Linie der Beurteilung von Symptomveränderungen im Bereich Miktion und Kontinenz im Laufe einer Therapie. Der IPSS umfasst folgende 7 Symptome: Unvollständige Blasenentleerung, Pollakisurie, unterbrochene Miktion, Urge, abgeschwächter Harnstrahl, Startprobleme bei der Miktion und Nykturie. Jeder Frage wird vom Patienten ein Punktwert von 0 (niemals) bis 5 (fast immer) zugewiesen. Die Summe der Einzelfragen ergibt den IPSS-Gesamtscore. Ein Gesamtscore von 0-7 ist gleichbedeutend mit einer milden, von 8-19 mit einer moderaten und von 20-35 mit einer ernsten Symptomatik.

Die PSA-Werte für die Verlaufsbetrachtung wurden bei den entsprechenden niedergelassenen Ärzten erfragt. Dies war bei 59 der 102 Patienten der Kontrollgruppe (57,84 %) und 71 der 80 Patienten der Testgruppe (88,75 %) möglich. Ein weiterer Aspekt der Auswertung ist die Bestimmung des PSA-Verlaufs und der biochemischen Kontrollraten.

2.1.3 Vergleich mit Referenzdaten

Die mittels EORTC QLQ-C30 gewonnenen Daten der Testgruppe werden mit den Daten der Kontrollgruppe verglichen, daneben wird ein Vergleich zur „Normalbevölkerung" mit Hilfe der Ergebnisse der LQ-Studien von Schwarz/Hinz [68] und Hjermstad [36] gezogen. Hypothetisch wird angenommen, dass sich einzelne Teilergebnisse signifikant voneinander unterscheiden.

2.2 Strahlentherapie

In der Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Ulm wird seit dem Jahr 2000 die LDR-Brachytherapie angewendet. Voraussetzung dafür ist, laut den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, ein lokal begrenztes Prostatakarzinom, d.h. ein T-Stadium $<$ T2c, ein PSA-Wert von maximal 10 ng/ml, ein Gleason Score unter 7 und ein Prostatavolumen von weniger als 50 ml. Die Erstellung eines Therapieplanes entsprechend der Pre-Planning Methode dient nach Konturierung von Prostata, Urethra und Rektum auf allen Schnittbildern zur Ermittlung der Dosisverteilung und der notwendigen Seed-Anzahl. Bei der LDR-Brachytherapie werden den Patienten mit Hilfe der intraoperativen ultraschallgestützten dreidimensionalen Bestrahlungsplanung ^{125}J- und ^{103}Pd- Seeds implantiert. Die Bestrahlungsplanung dient zur Bestimmung des Zielvolumens. Es werden prostataumschließende Gesamtdosen von 145 Gy für ^{125}J und 120 Gy für ^{103}Pd appliziert. Für den Eingriff wird der Patient katheterisiert und in Steinschnittlage gebracht. Die Vesica urinaria wird zur radiologischen Abgrenzung mit Kontrastmittel gefüllt, so dass sie sich unter Durchleuchtung sicher von der Prostatabasis abgrenzen lässt. Die Urethra wird durch den liegenden Katheter visualisiert. Die transrektale Ultraschallsonde ist mit einem Planungsrechner verbunden, der die übermittelten sonographischen Schnittbilddaten der Prostata verarbeitet und visuell auf einem separaten Bildschirm darstellt. Die Prostata wird für den Eingriff fixiert, um Lageveränderungen während der Seed-Implantation zu minimieren. Dies gelingt mittels Haltenadeln, die perineal in das Prostatagewebe eingeführt werden. Für die Seed-Nadel Positionierung wird die Prostata symmetrisch auf einem Template abgebildet, das unmittelbar vor dem Perineum fixiert ist. Das Template mit Markierungen in horizontaler und vertikaler Ausrichtung dient in Form einer Schablone als Rasterverteilungsmuster für die Seed-Nadeln. Eine exakte Positionierung der Seeds innerhalb des Prostatagewebes ist durch die parallele Führung der einzelnen Nadeln im Template und durch die Zuweisung der einzelnen Nadeln zu bestimmten Koordinaten unter fortlaufender Ultraschall-Realtime-Kontrolle möglich [13, 49]. Als Zielkriterien in der postoperativen

Computertomographie-Dosimetrie (CT-Dosimetrie, 30 Tage postradiatio) postulierten Nag et al. eine V100 (Prostatavolumen, das 100 % der Verschreibungsdosis erhält) > 90 % (Range 85-100 %), eine V150 (Prostatavolumen, das 150 % der Verschreibungsdosis erhält) von 50 % (Range 40-65 %) und eine D90 (Dosis, die 90 % des Prostatavolumens abdeckt) für ^{125}J von 140-159 Gy [51].

2.3 Kombinationstherapie

Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren bzw. High-Risk Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie aus Brachytherapie und perkutaner Radiotherapie (PBT-EBRT-Kombinationstherapie) behandelt. Dies betraf in der Kontrollgruppe 10,8 % und in der Testgruppe 2,5 % der Patienten. Bei diesem Therapiekonzept wird auf die Prostata und den pelvinen Lymphabfluss eine Dosis von 45-50 Gy appliziert, die BT kommt dabei mit einer reduzierten Dosis von 110 Gy bei ^{125}J und 80 Gy bei der Anwendung von ^{103}Pd [13, 49] aus. Eine Hormontherapie erhielten 87,25 % der Patienten der Kontrollgruppe und 21,25 % der Patienten der Testgruppe. Eine Differenzierung ist möglich in neoadjuvante HT für 73 % der Kontrollgruppe und 76,5 % der Testgruppe, mit dem Ziel ein Downsizing bzw. Downstaging des Primärtumors zu erreichen, parallel beginnende HT für 6,7 % der Kontrollgruppe und 17,6 % der Testgruppe und adjuvante HT für 12,4 % der Kontrollgruppe und 5,9 % der Testgruppe.

2.4 Statistische Methoden

2.4.1 Deskriptive Statistik

Die deskriptive Statistik verfolgt das Ziel, die ermittelten Daten beschreiben zu können. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung dient sie dazu, Häufigkeiten zu erstellen, um eine bessere Beurteilung und einen Vergleich zwischen den Daten zu ermöglichen.

2.4.2 Auswahl eines Testverfahrens

2.4.2.1 T- und U-Test für zwei unabhängige Stichproben

Die Hypothese, dass Patienten mit Dosiseskalation eine bessere Lebensqualität aufweisen als diejenigen ohne, wird mit Hilfe des ungepaarten T-Tests nach Student geprüft. Voraussetzung für diesen Test sind allerdings normalverteilte Werte. Da diese Bedingung nicht zweifelsfrei erfüllt ist, wird zusätzlich der U-Test nach Mann/Whitney durchgeführt. Die dabei formulierten Hypothesen sind die Nullhypothese H_0 (die Dosiseskalation hat keinen Einfluss auf die Lebensqualität) und die Alternativhypothese H_1 (die Dosiseskalation beeinflusst die Lebensqualität). Als Signifikanzniveau wird $p \leq 0,05$ gewählt.

2.4.2.2 Einstichproben T-Test

Mit der Einstichproben-Analyse (Signifikanzniveau $p \leq 0,05$) wird geprüft, ob sich die ermittelte Lebensqualität der Patienten, die mit Dosiseskalation bestrahlt wurden, vom Normalwert der deutschen (Schwarz/Hinz 2001 [68]) und norwegischen (Hjermstad et al. 1998 [36]) Bevölkerung signifikant unterscheidet.

2.4.2.3 Überlebenszeitanalyse nach Kaplan-Meier

Die Bestimmung der biochemischen Kontrollraten in Abhängigkeit von der Nachbeobachtungszeit erfolgt mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse. Es werden diejenigen Patienten erfasst, bei denen ein gesichertes Rezidiv vorliegt bzw. die tumorassoziiert verstorben sind. Patienten, bei denen die Tumorerkrankung nicht die Todesursache darstellte, ebenso wie Patienten, die zum Zeitpunkt der Studie klinisch krankheitsfrei sind, werden in der Analyse zensiert.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Therapiestatistiken

3.1.1 Altersverteilung

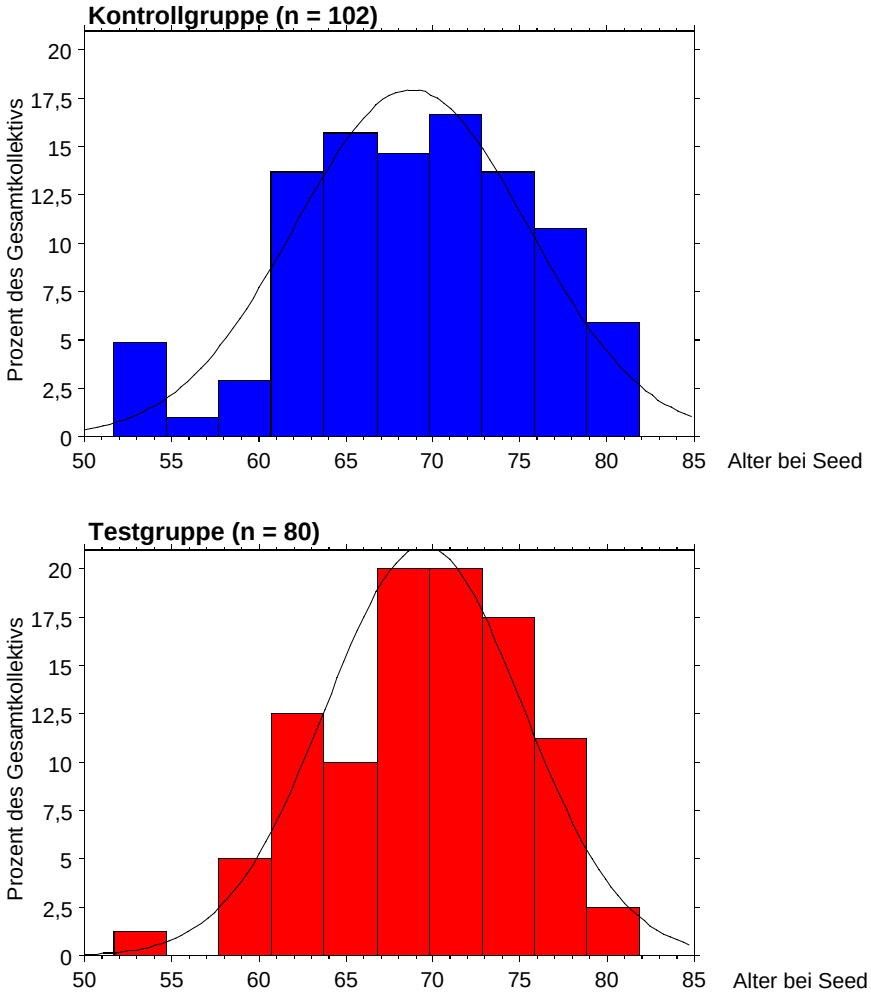

Abbildung 3: Altersverteilung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Bestrahlung. (Gesamtkollektiv: Kontrollgruppe n = 102; Testgruppe n = 80)

Die Altersverteilung ergibt sich aus dem Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung. Der jüngste Patient in der Kontrollgruppe war 51,7 Jahre, der älteste 81,8 Jahre alt. Das

mittlere Alter betrug 69,1 Jahre. Der jüngste Patient der Testgruppe war zum Zeitpunkt der Bestrahlung 54,7 Jahre alt, der älteste 81,8 Jahre, was ein mittleres Alter von 69,5 Jahren ergibt. Aus Abbildung 3 lässt sich ablesen, dass das Alter normalverteilt ist.

3.1.2 Staging

3.1.2.1 TNM-Klassifikation

Die klinische Klassifikation, bezeichnet als TNM, basiert auf den vor Beginn der Behandlung erhobenen Befunden, insbesondere auf bildgebenden Verfahren wie Röntgen, CT, Cholin-Positronenemissionstomographie-CT (Cholin-PET-CT), Sonographie und Skelettszintigraphie. Das klinische Stadium ist wesentlich für die Wahl von Therapieverfahren und die Beurteilung von Therapieverfahren. Im untersuchten Patientenkollektiv war die Ausdehnung des Tumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung entsprechend Abbildung 4 verteilt. 99,5 % der Patienten der Kontrollgruppe und 93,3 % der Patienten der Testgruppe wiesen ein T-Stadium zwischen T1c und T2b auf, Fernmetastasen waren bei keinem der Patienten zum Zeitpunkt der Bestrahlung nachweisbar.

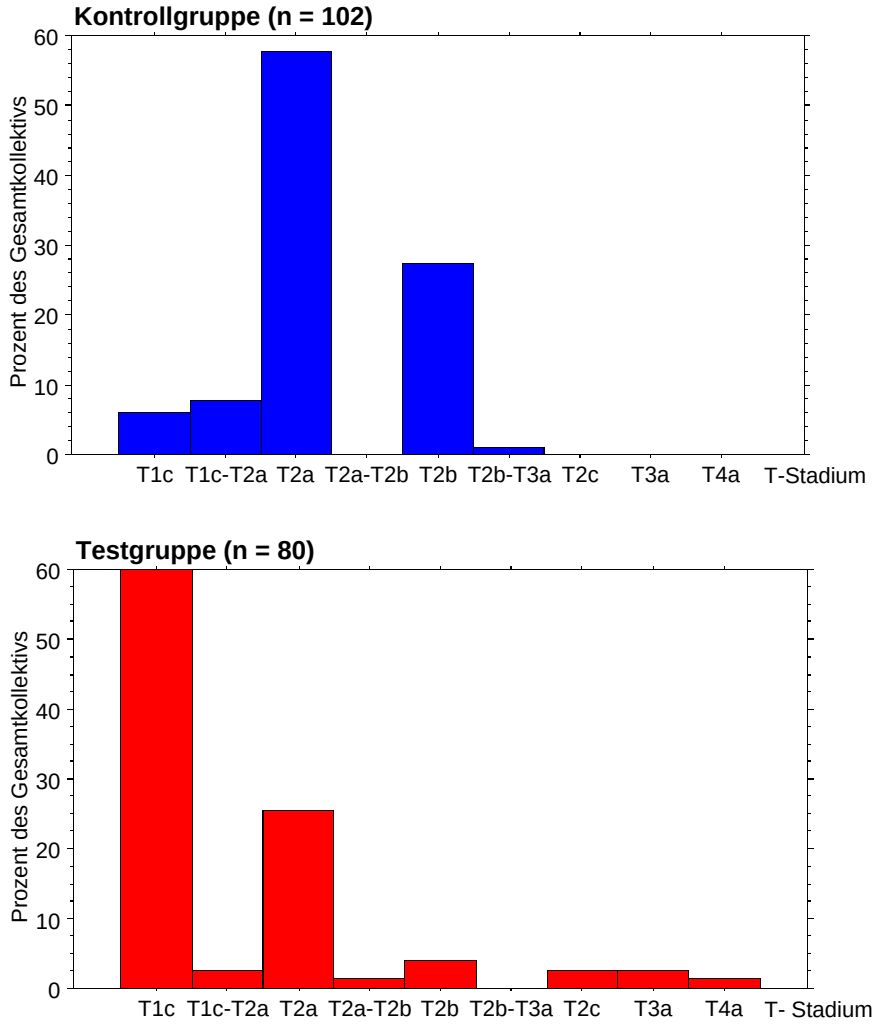

Abbildung 4: T-Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung.
(Gesamtkollektiv: Kontrollgruppe n = 102; Testgruppe n = 80)
(T - Tumorstadium, T1c - Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert, T2a - Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger, T2b - Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, T2c - Tumor in beiden Lappen, T3a - Extrakapsuläre Ausbreitung, T4a - Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Strukturen)

3.1.2.2 WHO-Grading

Die im Rahmen des Staging stanzbioptisch gewonnenen Proben wurden zur exakten Diagnosestellung histologisch untersucht. Vergleicht man die histologische Klassifizierung entsprechend dem WHO-Grading, findet man in Kontroll- und Testgruppe eine sehr ähnliche Verteilung mit einem auffallenden Überwiegen des Grades II, d.h. einer mäßigen Differenzierung (vgl. Abbildung 5).

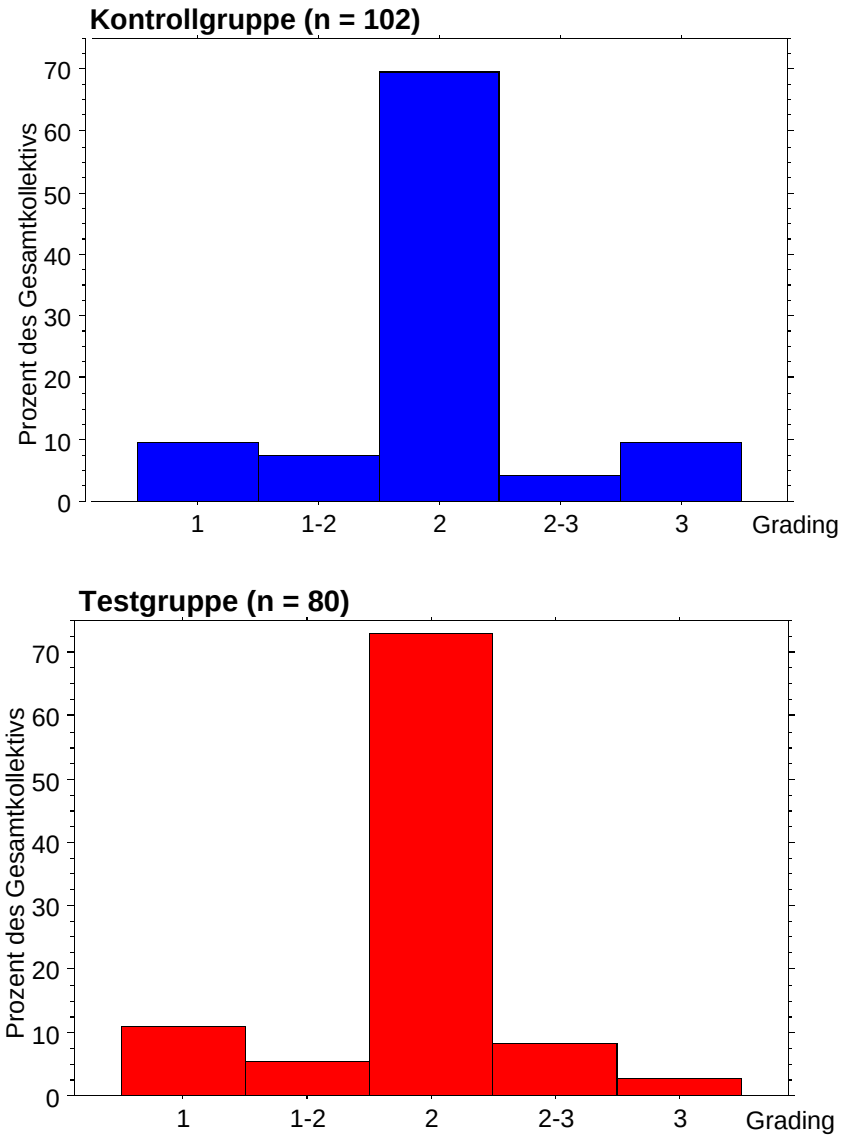

Abbildung 5: WHO-Grading des Tumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung.
(Gesamtkollektiv: Kontrollgruppe n = 102; Testgruppe n = 80)
(WHO - World Health Organization)

3.1.2.3 Gleason Score

Analog zur Grading-Bestimmung erfolgte eine Klassifizierung entsprechend dem Gleason Score. Dabei wird das per Stanzbiopsie gewonnene Gewebe untersucht, um den predominanten Zelltyp und einen eventuellen Subtyp zu ermitteln. Im vorliegenden Patientenkollektiv konnten 52,8 % der Patienten der Kontrollgruppe und 65,3 % der Testgruppe den Scores 5 und 6 zugeordnet werden, dies entspricht einer mäßigen Differenzierung des Tumors (vgl. Abbildung 6). Der Gleason Score von 7 wurde entsprechend der Zusammensetzung getrennt dargestellt, um der unterschiedlichen prognostischen Wertigkeit Rechnung zu tragen.

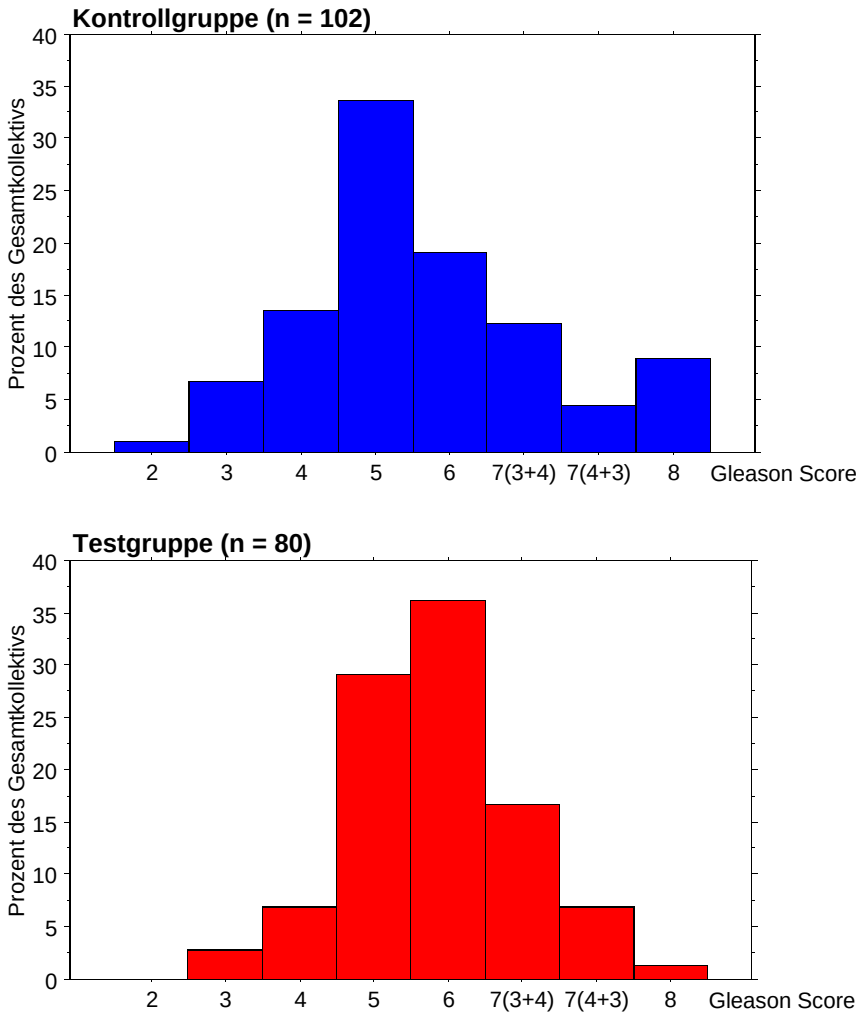

Abbildung 6: Gleason Score des Tumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung.
(Gesamtkollektiv: Kontrollgruppe n = 102; Testgruppe n = 80)

3.1.2.4 Einteilung in Risikogruppen

Die Einordnung der Patienten in Risikogruppen erfolgte analog zu den in Tabelle 1 genannten Kriterien. 89 der 102 Patienten (87,25 %) der Kontrollgruppe und 72 der 80 Patienten (90 %) der Testgruppe konnten wie folgt eingeteilt werden: 48,3 % der Patienten der Kontrollgruppe und 72,2 % der Patienten der Testgruppe konnten in die Low-Risk Gruppe, 38,2 % der Patienten der Kontrollgruppe und 26,4 % der Patienten der Testgruppe in die Intermediate-Risk Gruppe und 13,5 % der Patienten der Kontrollgruppe und 1,4 % der Patienten der Testgruppe in die High-Risk Gruppe eingeordnet werden (vgl. Abbildung 7). Dabei wird deutlich, dass die Zuordnung in Risikogruppen mit einer gewissen Skepsis zu betrachten ist. Werden bei einem Patienten die drei verantwortlichen Faktoren T-Stadium, Gleason Score und initialer PSA-Wert unterschiedlichen Risikogruppen zugeordnet, setzt sich der schlechteste Wert durch. D.h. Patienten, bei denen ein Wert schlecht ist, die anderen beiden Werte aber gut,

werden u.U. einer höheren Risikogruppe zugeordnet (grüne Punkte auf rotem Hintergrund in Abbildung 7) als Patienten mit durchweg mittelschlechten Werten (blaue Punkte auf blauem Hintergrund in Abbildung 7). Dies ist auch der Grund, warum für die Therapiewahl eine weitergehende Feinjustierung erforderlich ist.

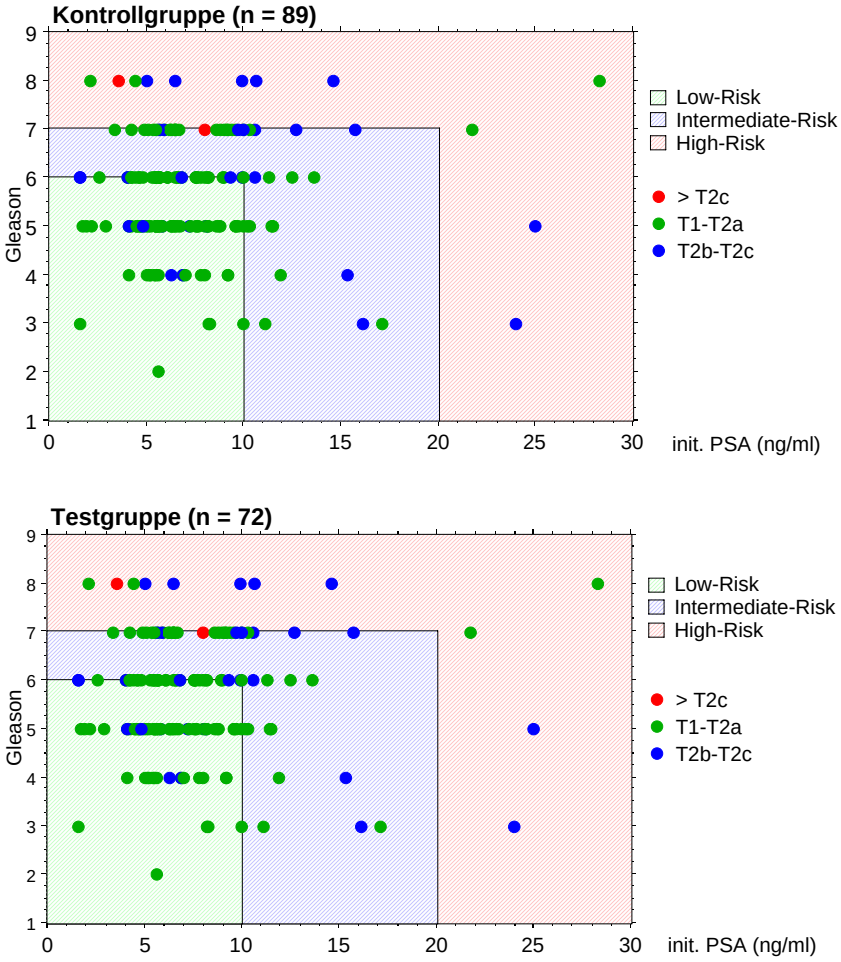

Abbildung 7: Einordnung des Patientenkollektivs in Risikogruppen.
(Risikokollektiv: Kontrollgruppe n = 89; Testgruppe n = 72)
(PSA - Prostataspezifisches Antigen, T - Tumorstadium, T1 - Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist, T2a - Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger, T2b - Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens, T2c - Tumor in beiden Lappen)

3.1.3 Histologie

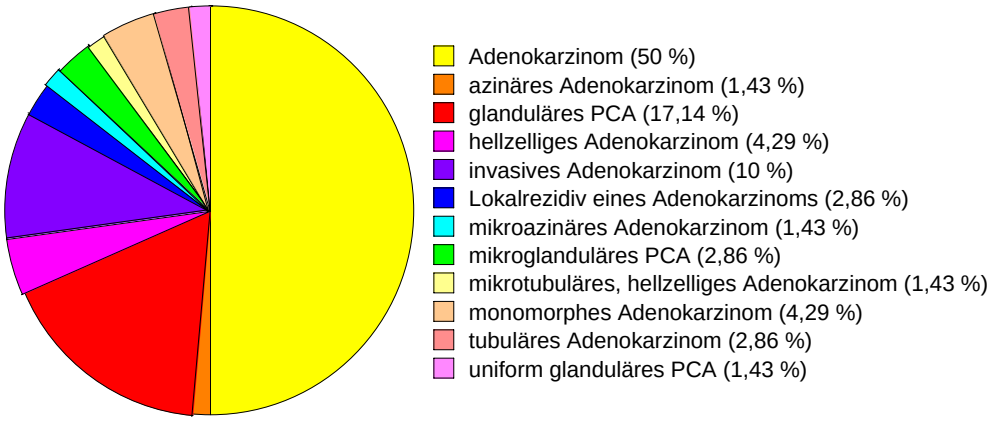

Abbildung 8: Histologie des Tumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung
(% des Gesamtkollektivs, n = 80).
(PCA - Prostatakarzinom)

Im Gewebe der Stanzbiopsie wird neben der Bestimmung des Differenzierungsgrades auch eine Typisierung des Tumors vorgenommen. Sämtliche beim Staging klassifizierten Tumore des vorliegenden Patientenkollektivs sind Adenokarzinome, was den in der Literatur bekannten hohen Anteil von Prostatakarzinomen epithelialen Ursprungs belegt.

3.1.4 Nachbeobachtungszeit

3.1.4.1 Nachbeobachtungszeit bezüglich der Lebensqualität und der Miktionskontrolle

Die mediane Nachbeobachtungszeit, definiert durch den Zeitraum zwischen Seed-Implantation und dem Befragungsdatum mit Hilfe des EORTC QLQ-C30, beträgt 40 Monate in der Kontrollgruppe und 15 Monate in der Testgruppe. Die Mindestnachbeobachtungszeit ist 4 Monate (vgl. Tabelle 3).

Tabelle 3: Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs bezüglich der Lebensqualität (Zeit in Monaten).

Von (>=)	Bis (<)	Total Anzahl	Kontrollgruppe Anzahl	Testgruppe Anzahl
0	12	29	0	29
12	24	36	0	36
24	36	41	31	10
36	48	36	36	0
48	60	14	14	0
60	72	0	0	0
72	84	0	0	0
	Total	156	81	75

3.1.4.2 Nachbeobachtungszeit bezüglich des PSA-Verlaufs

Die mediane Nachbeobachtungszeit, definiert durch den Zeitraum zwischen Seed-Implantation und der letzten PSA-Wert-Bestimmung, beträgt 50 Monate in der Kontrollgruppe und 30 Monate in der Testgruppe. Die Mindestnachbeobachtungszeit beläuft sich auf 3 Monate (vgl. Tabelle 4).

Tabelle 4: Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs bezüglich des PSA-Verlaufs (Zeit in Monaten).
(PSA - Prostataspezifisches Antigen)

Von (>=)	Bis (<)	Total Anzahl	Kontrollgruppe Anzahl	Testgruppe Anzahl
0	12	5	4	1
12	24	26	6	20
24	36	30	1	29
36	48	23	5	18
48	60	25	22	3
60	72	19	19	0
72	84	2	2	0
	Total	130	59	71

3.2 Lebensqualitätsbewertung

3.2.1 Lebensqualität in Abhängigkeit von der Dosiseskalation

Der Fragebogen QLQ-C30 ist modular aufgebaut und umfasst 15 Subskalen, die jeweils aus mehreren Items bestehen. Er besteht aus jeweils 5 Funktionsskalen, 3 Symptomskalen, 6 Single-Items und der Beurteilung der globalen Lebensqualität (vgl. Kapitel 2.1.2). Im zugehörigen Prostatamodul (PSM) wird in 9 verschiedenen Skalen speziell auf die therapie- bzw. krankheitsspezifischen Probleme des Prostatakarzinompatienten eingegangen. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Skalen. Die Auswertung der einzelnen Fragen ist im Anhang III nachzulesen.

Tabelle 5: Darstellung der Skalen des EORTC QLQ-C30 mit Prostatamodul.
(EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Items - QLQ Nummer der Fragen, Item range - Differenz zwischen der möglichen Maximal- und Minimalbewertung der einzelnen Antworten, QLQ - Quality of Life Questionnaire)

Funktionsskala	**Anzahl der Items**	**Items**	**Item range**
Physische Funktion (PF)	5	1-5	3
Rollenfunktion (RF)	2	6+7	3
Kognitive Funktion (CF)	2	20+25	3
Emotionale Funktion (EF)	4	21-24	3
Soziale Funktion (SF)	2	26+27	3
Globale Lebensqualität (QL)	2	29+30	6

Symptomskala	**Anzahl der Items**	**Items**	**Item range**
Müdigkeit (FA)	3	10,12,18	3
Übelkeit/Erbrechen (NV)	2	14+15	3
Allgemeinschmerzen (PA)	2	9+19	3
Finanzielle Belastung (FI)	1	28	3
Kurzatmigkeit (DY)	1	8	3
Appetitmangel (AP)	1	13	3
Verstopfung (CO)	1	16	3
Diarrhöe (DI)	1	17	3
Schlafstörungen (SL)	1	11	3

Prostataspezifisches Modul	**Anzahl der Items**	**Items**	**Item range**
Sexualität (SX)	6	40,41,54-57	3
Schmerzen (PN)	5	46,47a-c,48a	3
Miktion (MI)	3	36,37,42	3
Partnerschaft (PS)	2	53,58	3
Hitze (HE)	2	38+39	3
Allgemeine Symptome (SY)	5	31-35	3
Kontinenz (CT)	1	43	3
Belastung (EX)	1	49	6
Zuversicht (CD)	1	52	6

Um den Einfluss der Dosiseskalation auf die Lebensqualitätsbewertung der Patienten zu beurteilen, werden alle Itemskalen aus dem EORTC QLQ-C30 und dem PSM einer statistischen Überprüfung unterzogen. Zum Vergleich zwischen der Kontroll- und der Testgruppe werden der ungepaarte T-Test und der U-Test nach Mann/Whitney herangezogen. Folgende Hypothesen werden dabei formuliert:

Nullhypothese H_0: Die Dosiseskalation hat keinen Einfluss auf die Lebensqualität.
Alternativhypothese H_1: Die Dosiseskalation beeinflusst die Lebensqualität.
Als Signifikanzniveau wird $p \leq 0,05$ gewählt. Zu bedenken ist, dass statistische Signifikanz nicht immer mit klinischer Bedeutsamkeit gleichzusetzen ist: Als Faustregel bei Lebensqualitätsuntersuchungen gilt, dass bei der üblichen Skalierung von 0-100 erst ein Unterschied von > 10 auch als klinisch signifikant anzusehen ist.

3.2.1.1 Vergleich der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

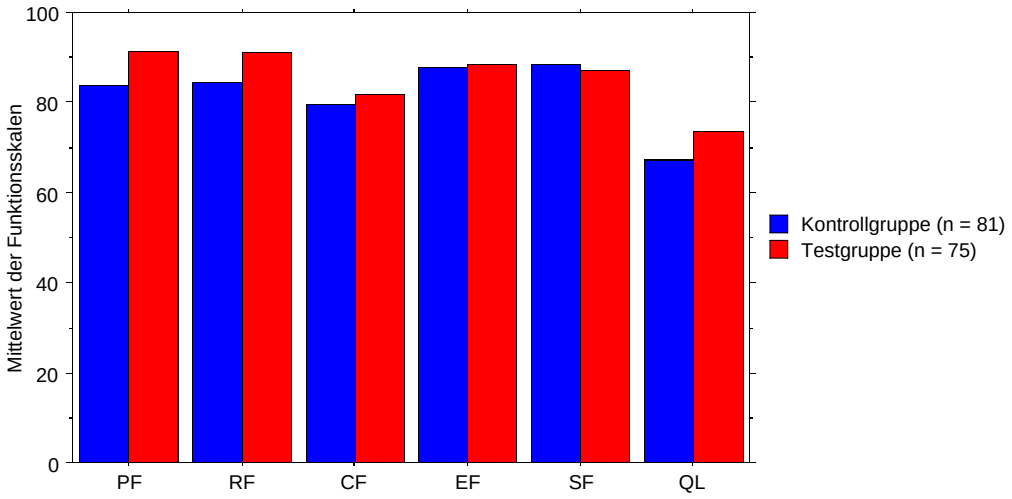

Abbildung 9: Mittelwerte der Funktionsskalen der Kontrollgruppe/Testgruppe.
(Befragungskollektiv: Kontrollgruppe n = 81; Testgruppe n = 75)
(PF - Physische Funktion, RF - Rollenfunktion, CF - Kognitive Funktion, EF - Emotionale Funktion, SF - Soziale Funktion, QL - Globale Lebensqualität)

Bei Betrachtung der Funktionsskalen (vgl. Abbildung 9 und Tabelle 6) zeigen sich sowohl im T- als auch im U-Test signifikante Mittelwertunterschiede in der Funktionsskala „Physische Funktion" ($p = 0{,}0121$) und bei der globalen Lebensqualität ($p = 0{,}0202$). Beide Skalen weisen zwar einen statistisch signifikanten Unterschied auf, die geforderte Score Differenz von 10 wird jedoch nicht erreicht (PF: 7,846; QL: 6,366). Aus diesem Grund muss die klinische Relevanz bis zu einem gewissen Grad in Frage gestellt werden.
Ein deutlicher, wenn auch nicht signifikanter Mittelwertunterschied ist in der Funktionsskala „Rollenfunktion" zu erkennen. Das bedeutet, dass die Patienten der Kontrollgruppe zwar nicht signifikante, aber trotzdem größere Probleme mit den tagtäglichen Beschäftigungen (Arbeit, Freizeit, Hobbys etc.) haben als die Patienten der Testgruppe. Die Unterschiede in den anderen Funktionsskalen des QLQ-C30 sind dagegen statistisch nicht signifikant. Insgesamt ist zu erkennen, dass die Patienten mit Dosiseskalation in allen Funktionsskalen bis auf die „Soziale Funktion" durchweg höhere Itemwerte aufweisen.

Tabelle 6: Signifikanztest der Funktionsskalen der Kontrollgruppe/Testgruppe.

		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Physische Funktion	Kontrollgruppe	81	83,621	506,722	22,510	2,501	0,0121	0,0317
	Testgruppe	75	91,467	225,297	15,010	1,733		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Rollenfunktion	Kontrollgruppe	81	84,568	810,957	28,477	3,164	0,0853	0,5655
	Testgruppe	75	91,111	280,280	16,742	1,933		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Kognitive Funktion	Kontrollgruppe	81	79,630	562,500	23,717	2,635	0,5447	0,9068
	Testgruppe	75	81,778	406,707	20,167	2,329		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Emotionale Funktion	Kontrollgruppe	81	87,654	330,054	18,167	2,019	0,7873	0,9223
	Testgruppe	75	88,444	335,761	18,324	2,116		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Soziale Funktion	Kontrollgruppe	81	88,272	461,420	21,481	2,387	0,7250	0,4639
	Testgruppe	75	87,111	379,680	19,485	2,250		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Globale Lebensqualität	Kontrollgruppe	81	67,078	336,634	18,348	2,039	0,0202	0,0292
	Testgruppe	75	73,444	232,157	15,237	1,759		

3.2.1.2 Vergleich der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

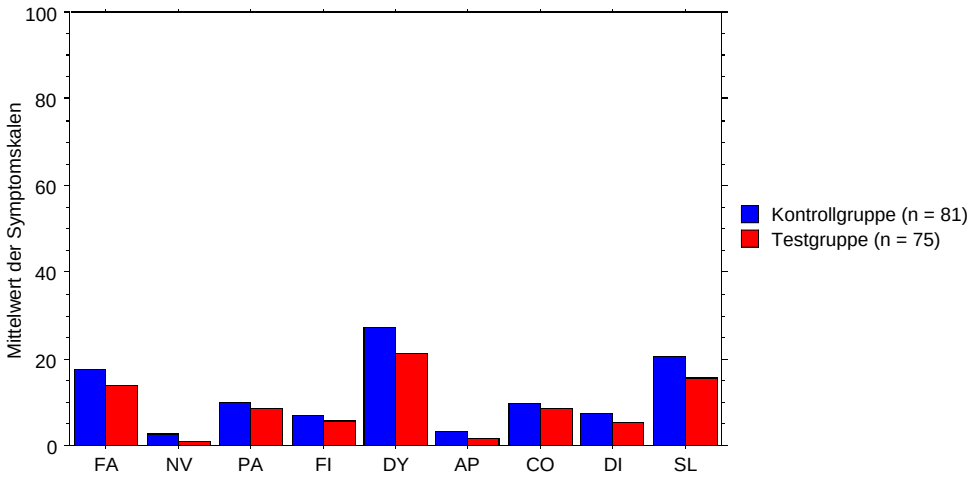

Abbildung 10: Mittelwerte der Symptomskalen der Kontrollgruppe/Testgruppe.
(Befragungskollektiv: Kontrollgruppe n = 81; Testgruppe n = 75)
(FA - Müdigkeit, NV - Übelkeit/Erbrechen, PA - Allgemeinschmerzen, FI - Finanzielle Schwierigkeiten, DY - Kurzatmigkeit, AP - Appetitmangel, CO - Verstopfung, DI - Diarrhöe, SL - Schlafstörungen)

Die Datenauswertung zeigt keine signifikanten Mittelwertunterschiede in den Symptomskalen des QLQ-C30 (vgl. Abbildung 10 und Tabelle 7), d.h. durch die Dosiseskalation werden keine verstärkten Nebenwirkungen provoziert. Tatsächlich ist zu erkennen, dass die Patienten der

Testgruppe durchweg niedrigere Scores, d.h. geringere Symptomausprägungen aufweisen. Die deutlichsten Mittelwertunterschiede sind in den Symptomskalen „Dyspnoe" und „Schlafstörungen" zu erkennen.

Tabelle 7: Signifikanztest der Symptomskalen der Kontrollgruppe/Testgruppe.

		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Müdigkeit	Kontrollgruppe	81	17,558	558,223	23,627	2,625	0,3061	0,3723
	Testgruppe	75	13,926	410,722	20,266	2,340		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Übelkeit/ Erbrechen	Kontrollgruppe	81	2,675	100,394	10,020	1,113	0,2118	0,8039
	Testgruppe	75	1,111	17,518	4,185	,483		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Allgemeinschmerzen	Kontrollgruppe	81	10,082	581,104	24,106	2,678	0,6743	0,6358
	Testgruppe	75	8,667	287,988	16,970	1,960		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Finanzielle Belastung	Kontrollgruppe	81	6,996	269,890	16,428	1,825	0,6709	0,5026
	Testgruppe	75	5,778	371,572	19,276	2,226		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.feh...	T-Test	U-Test
Kurzatmigkeit	Kontrollgruppe	81	27,160	1114,198	33,380	3,709	0,2287	0,4748
	Testgruppe	75	21,333	679,880	26,075	3,011		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Appetitmangel	Kontrollgruppe	81	3,292	183,471	13,545	1,505	0,4208	0,8094
	Testgruppe	75	1,778	86,887	9,321	1,076		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Verstopfung	Kontrollgruppe	81	9,465	367,627	19,174	2,130	0,7489	0,6358
	Testgruppe	75	8,444	423,223	20,572	2,375		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Diarrhöe	Kontrollgruppe	81	7,407	305,556	17,480	1,942	0,4104	0,6678
	Testgruppe	75	5,333	181,381	13,468	1,555		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Schlafstörungen	Kontrollgruppe	81	20,576	849,108	29,139	3,238	0,2586	0,3733
	Testgruppe	75	15,556	670,671	25,897	2,990		

3.2.1.3 Vergleich der Skalen des PSM

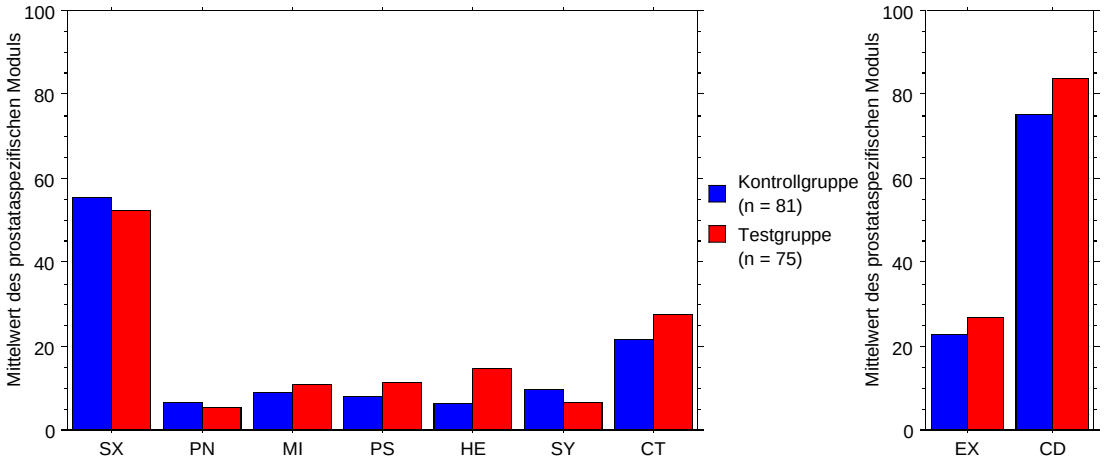

Abbildung 11: Mittelwerte des prostataspezifischen Moduls der Kontrollgruppe/Testgruppe. (Befragungskollektiv: Kontrollgruppe n = 81; Testgruppe n = 75)
(SX - Sexualität, PN - Schmerzen, MI - Miktion, PS - Partnerschaft, HE - Hitze, SY - Allgemeine Symptome, CT - Kontinenz, EX - Belastung, CD - Zuversicht)

Die Auswertung des T- und des U-Tests des prostataspezifischen Moduls (vgl. Abbildung 11 und Tabelle 8) zeigt, dass die Dosiseskalation einen signifikanten Einfluss auf die Itemskalen „Hitze" (p= 0,013) und „Zuversicht" (p= 0,0051) hat. Auch hier ist ein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen, die geforderte Score Differenz von 10 wird jedoch ebenfalls nicht erreicht (HE: 8,494; CD: 8,469). Bedenkt man aber, dass in der Itemskala „Hitze" diese Differenz eine Verdopplung der Zahl der betroffenen Patienten darstellt, so ist durchaus von einer klinischen Relevanz zu sprechen.
Die Datenauswertung der restlichen Itemskalen des Prostatamoduls zeigt keine signifikanten Unterschiede. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass sich bei der Auswertung keine einheitliche Tendenz ergibt. In den Itemskalen „Probleme mit der Sexualität", „Schmerzen" und „Allgemeine Symptome" zeigen die Patienten der Testgruppe geringere Symptomausprägungen, in den Itemskalen „Miktionsprobleme", „Probleme in der Partnerschaft", „Kontinenz" und „Psychische Belastung durch die Behandlung" weisen sie höhere Scores, also verstärkte Symptomausprägungen auf.
Bei der Itemskala „Probleme mit der Sexualität", die mit Abstand die höchsten Score Werte und damit die massivste Symptomausprägung erzielt, gibt es einen besonderen Aspekt zu bedenken: Wie im Anhang III (Frage 60) dargestellt, gaben fast 50 % der Patienten auf die Frage nach der Erektionsqualität als Antwort: „Trifft auf mich nicht zu". Diese Antwort impliziert, dass die Patienten bereits vorher, vornehmlich wegen ihres Alters, keinerlei Interesse an der Sexualität mehr haben oder aufgrund einer fehlenden Partnerin ihre Sexualität nicht mehr ausleben können. Daher ist es relativ schwierig zu entscheiden, welche Probleme altersbedingt sind und welche tatsächlich auf die Brachytherapie zurückzuführen sind. Um zu

überprüfen, wie viele Patienten unter einer erektilen Dysfunktion leiden, werden die Patienten zusammengefasst, deren Erektionsqualität nach der Brachytherapie deutlich schlechter war und/oder die in der Woche vor der Befragung keine Erektion hatten. Dies betrifft 7,5 % der Patienten der Kontrollgruppe und 28 % der Patienten der Testgruppe (vgl. Kapitel 1, Frage 59+60).

Tabelle 8: Signifikanztest des prostataspezifischen Moduls der Kontrollgruppe/Testgruppe.

		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Sexualität	Kontrollgruppe	81	55,213	899,186	29,986	3,332	0,5079	0,2931
	Testgruppe	74	52,177	710,145	26,649	3,098		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Schmerzen	Kontrollgruppe	79	6,498	132,165	11,496	1,293	0,4610	0,4968
	Testgruppe	75	5,244	88,040	9,383	1,083		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Miktion	Kontrollgruppe	81	8,779	292,333	17,098	1,900	0,4529	0,1113
	Testgruppe	74	10,811	270,499	16,447	1,912		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Partnerschaft	Kontrollgruppe	81	8,025	396,605	19,915	2,213	0,3704	0,3966
	Testgruppe	75	11,111	528,028	22,979	2,653		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Hitze	Kontrollgruppe	81	6,173	315,586	17,765	1,974	0,0130	0,0259
	Testgruppe	75	14,667	585,285	24,193	2,794		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Allgemeine Symptome	Kontrollgruppe	81	9,547	187,709	13,701	1,522	0,1381	0,2086
	Testgruppe	75	6,667	99,700	9,985	1,153		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Kontinenz	Kontrollgruppe	81	21,399	1147,462	33,874	3,764	0,2560	0,1396
	Testgruppe	75	27,556	1122,322	33,501	3,868		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Belastung	Kontrollgruppe	80	22,917	565,225	23,774	2,658	0,3336	0,3101
	Testgruppe	75	26,667	593,093	24,354	2,812		
		Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Zuversicht	Kontrollgruppe	81	75,309	486,883	22,065	2,452	0,0051	0,0269
	Testgruppe	75	83,778	194,995	13,964	1,612		

3.2.2 Vergleich mit anderen Studien zur Lebensqualität

Ziel der 2001 publizierten Studie von Schwarz/Hinz [68] war es, für den EORTC QLQ-C30 Referenzwerte der deutschen Normalbevölkerung zu ermitteln und diese mit den norwegischen Ergebnissen von Hjermstad et al. [36] zu vergleichen. Die Abbildungen 12 und 13 stellen die Mittelwerte der eigenen Testgruppe den Studien von Schwarz/Hinz [68] und von Hjermstad [36] gegenüber. Die Hypothese, die mit dem Einstichproben T-Test mit einem Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ geprüft wird, lautet wie folgt:
Nullhypothese H_0: Die Mittelwerte unterscheiden sich nicht von den Referenzwerten.
Alternativhypothese H_1: Die Mittelwerte unterscheiden sich maßgeblich von den Referenz-

werten.

3.2.2.1 Vergleich der Funktionsskalen

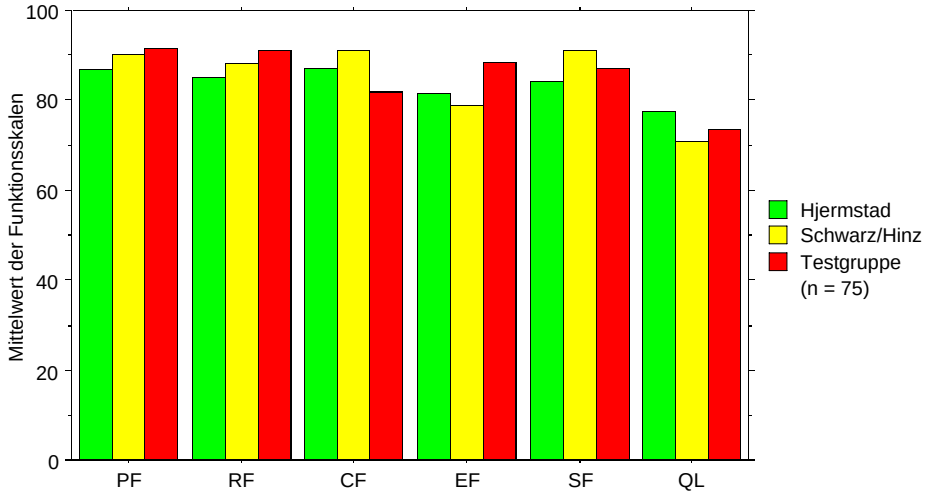

Abbildung 12: Darstellung der Funktionsskalen nach Hjermstad [36], Schwarz/Hinz [68] und der eigenen Testgruppe.
(Befragungskollektiv: n = 75)
(PF - Physische Funktion, RF - Rollenfunktion, CF - Kognitive Funktion, EF - Emotionale Funktion, SF - Soziale Funktion, QL - Globale Lebensqualität)

Bei der Auswertung der Funktionsskalen „Rollenfunktion" (p= 0,0209) und „Kognitive Funktion" (p = 0,0021) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede im Mittelwert zwischen den Referenzdaten und der eigenen Testgruppe. Der Score weicht aber nicht mehr als 10 Punkte von der Normalbevölkerung ab (RF: 4,561; CF: 7,422).
In den Funktionsskalen „Physische Funktion", „Emotionale Funktion", „Soziale Funktion" und „Globale Lebensqualität" sind keine signifikanten Mittelwertunterschiede nachzuweisen. Es wird deutlich, dass sich die Patienten der Testgruppe durch die Brachytherapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt fühlen (vgl. Abbildung 12 und Tabelle 9).

Tabelle 9: Signifikanzprüfung der Funktionsskalen-Mittelwerte.
(PF - Physische Funktion, RF - Rollenfunktion, CF - Kognitive Funktion, EF - Emotionale Funktion, SF - Soziale Funktion, QL - Globale Lebensqualität)

		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 88,50	PF	91,467	74	1,712	,0911
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 86,55	RF	91,111	74	2,359	,0209
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 89,20	CF	81,778	74	-3,187	,0021
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 88,05	EF	88,444	74	,186	,8526
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 87,55	SF	87,111	74	-,195	,8459
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 74,15	QL	73,444	74	-,401	,6896

3.2.2.2 Vergleich der Symptomskalen

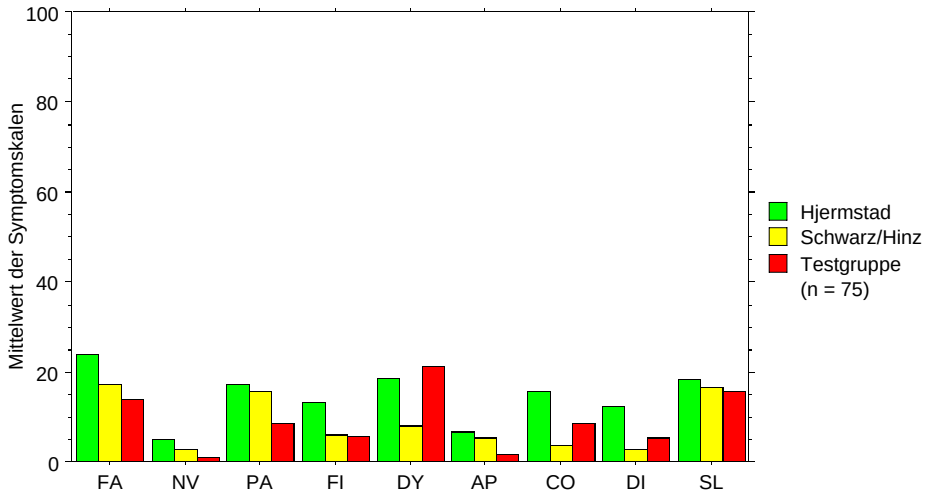

Abbildung 13: Darstellung der Symptomskalen nach Hjermstad [36], Schwarz/Hinz [68] und der eigenen Testgruppe.
(Befragungskollektiv: n = 75)
(FA - Müdigkeit, NV - Übelkeit/Erbrechen, PA - Allgemeinschmerzen, FI - Finanzielle Schwierigkeiten, DY - Kurzatmigkeit, AP - Appetitmangel, CO - Verstopfung, DI - Diarrhöe, SL - Schlafstörungen)

Statistische Signifikanz erreichen die Symptomskalen „Müdigkeit" ($p = 0{,}0067$), „Übelkeit/Erbrechen" ($p < 0{,}0001$), „Schmerzen" ($p = 0{,}0002$) und „Appetitmangel" ($p = 0{,}0002$). Hier weist die Testgruppe geringere Symptomausprägungen auf als die Referenzgruppen. Auch

hier ist die geforderte Score Differenz von 10 nicht erfüllt (FA: 6,524; NV: 2,739; PA: 7,683; AP: 4,272; DY: 8,033), d.h. die klinische Relevanz ist mit Skepsis zu betrachten. Die Symptomskala „Dyspnoe" ($p = 0{,}0094$) zeigt ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der eigenen Testgruppe und den Referenzgruppen. Die Testgruppe weist hier stärkere Symptomausprägungen auf.
Bei den Symptomskalen „Finanzielle Schwierigkeiten", „Verstopfung", „Diarrhöe" und „Schlafstörungen" dagegen zeigt sich keine statistische Signifikanz. Insgesamt kann festgehalten werden, dass die Patienten der Testgruppe auch im Bereich der Symptomskalen keine dramatisch schlechtere Lebensqualität aufweisen als die Normalbevölkerung (vgl. Abbildung 13 und Tabelle 10).

Tabelle 10: Signifikanzprüfung der Symptomskalen-Mittelwerte.
(FA - Müdigkeit, NV - Übelkeit/Erbrechen, PA - Allgemeinschmerzen, FI - Finanzielle Schwierigkeiten, DY - Kurzatmigkeit, AP - Appetitmangel, CO - Verstopfung, DI - Diarrhöe, SL - Schlafstörungen)

		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 20,45	FA	13,926	74	-2,788	,0067
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 3,85	NV	1,111	74	-5,667	<,0001
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 16,35	PA	8,667	74	-3,921	,0002
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 9,65	FI	5,778	74	-1,740	,0861
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 13,30	DY	21,333	74	2,668	,0094
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 6,05	AP	1,778	74	-3,969	,0002
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 9,50	CO	8,444	74	-,444	,6581
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 7,50	DI	5,333	74	-1,393	,1677
		Mittelwert	FG	t-Wert	P-Wert
Nullhypothese: Mittelwert = 17,30	SL	15,556	74	-,583	,5614

3.3 Miktionskontrolle

3.3.1 IPSS-Gesamtscore in Abhängigkeit von der Dosiseskalation

Zur Bestimmung der Miktionskontrolle wurde den Patienten der IPSS-Fragebogen vorgelegt (siehe Anhang III). Der IPSS-Gesamtscore setzt sich aus 7 Einzelfragen zusammen, die folgende Symptome abfragen: Unvollständige Blasenentleerung, Pollakisurie, unterbrochene

Miktion, Urge, abgeschwächter Harnstrahl, Startprobleme bei der Miktion, Nykturie. Jeder Frage wird vom Patienten ein Punktwert von 0 (niemals) bis 5 (fast immer) zugewiesen. Die Summe der Einzelfragen ergibt den IPSS-Gesamtscore, dargestellt in Abbildung 14.

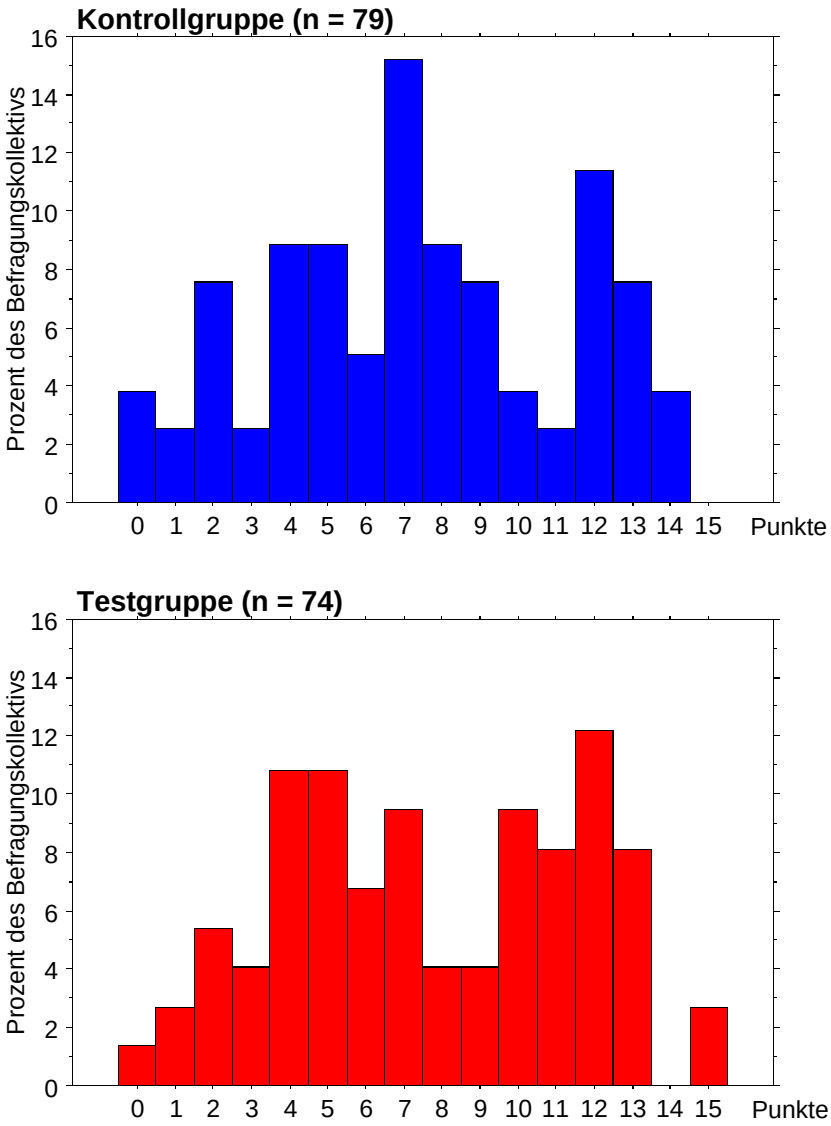

Abbildung 14: IPSS-Gesamtscore.
(Befragungskollektiv: Kontrollgruppe n = 79; Testgruppe n = 74)
(IPSS - Internationaler Prostata Symptomen Score)

Vorgegebene Symptomatikkategorien sind leichtgradige (0-7 Punkte), mittelgradige (8-19 Punkte) und hochgradige (20-35 Punkte) Symptomatik. Die Datenauswertung ergibt, dass 55,1 % der Kontrollgruppe und 51,4 % der Testgruppe mit einem Score zwischen 0 und 7 leichtgradige Symptome zeigen, und dass 44,9 % der Kontrollgruppe und 48,6 % der Testgruppe mit einem Score zwischen 8 und 19 Punkten mittelgradige Symptome aufweisen. Keiner der ausgewerteten Patienten zeigte sich hochgradig symptomatisch. Der Mittelwert der Kontrollgruppe liegt bei 7,354, der Mittelwert der Testgruppe bei 7,743.

3.3.2 Signifikanzprüfung

Vergleicht man die Mittelwerte des IPSS-Gesamtscores von Kontroll- und Testgruppe, so zeigt sich, dass die Patienten der Testgruppe marginal erhöhte Scores (0,4 Punkte) aufweisen (vgl. Tabelle 11). Der mediane Wert liegt in beiden Gruppen bei 7, der Quartilsabstand beträgt in der Kontrollgruppe 6,5 und in der Testgruppe 6 (vgl. Abbildung 15).

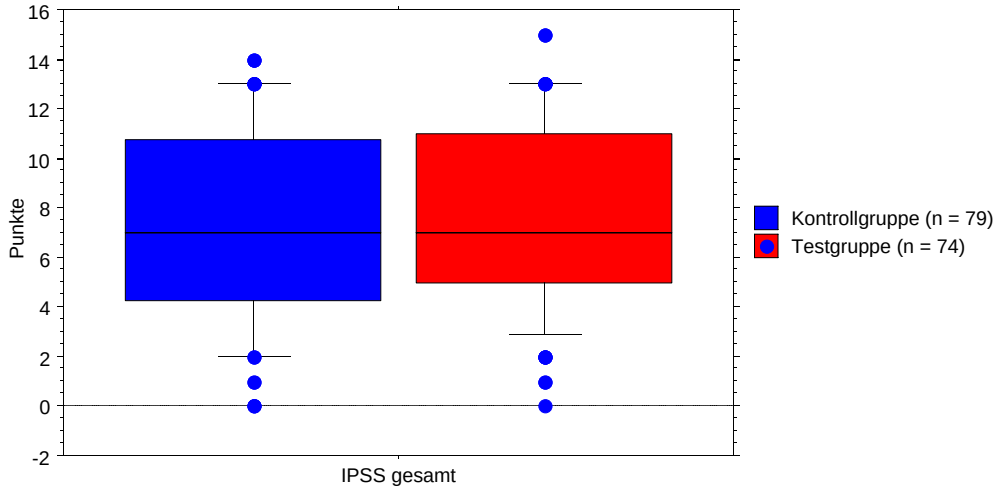

Abbildung 15: Vergleich des IPSS-Gesamtscores der Kontrollgruppe/Testgruppe.
(Befragungskollektiv: Kontrollgruppe n = 79; Testgruppe n = 74)
(IPSS - Internationaler Prostata Symptomen Score)

Um zu überprüfen, ob diese Mittelwertdifferenz eine signifikante Verschlechterung der Miktionskontrolle der Patienten mit Dosiseskalation darstellt, wird der ungepaarte T-Test und der U-Test nach Mann/Whitney herangezogen. Das Signifikanzniveau wird mit $p \leq 0,05$ bestimmt. Die Hypothesen lauten wie folgt:
Nullhypothese H_0: Die Dosiseskalation hat keinen Einfluss auf die Miktionskontrolle.
Alternativhypothese H_1: Die Dosiseskalation beeinflusst die Miktionskontrolle.
Die Signifikanzprüfung fällt negativ aus, d.h. die Patienten der Testgruppe haben keine verstärkten Probleme in Bezug auf die Miktionskontrolle.

Tabelle 11: Signifikanztest des IPSS-Gesamtscores der Kontrollgruppe/Testgruppe.
(IPSS - Internationaler Prostata Symptomen Score)

	Häufigkeit	Mittelw.	Varianz	Std.abw.	Std.fehler	T-Test	U-Test
Kontrollgruppe	79	7,354	14,924	3,863	,435	0,5339	0,6481
Testgruppe	74	7,743	14,796	3,847	,447		

3.4 PSA-Verlauf

Ein entscheidender Faktor, um eine Therapie des Prostatakarzinoms als erfolgreich bezeichnen zu können, ist der posttherapeutische PSA-Wert. Der aktuelle PSA-Wert konnte bei 59 der 102 Patienten der Kontrollgruppe (57,84 %) und 71 der 80 Patienten der Testgruppe (88,75 %) ermittelt werden. Entsprechend den Ergebnissen von Battermann et al. 2004 sollte das Ziel ein PSA-Nadir $\leq$ 0,5 ng/ml sein. Im vorliegenden Patientenkollektiv ist dies bei 86,4 % der Kontrollgruppe (bezogen auf 59 ermittelte PSA-Werte) und 85,9 % der Testgruppe (bezogen auf 71 ermittelte PSA-Werte) der Fall (vgl. Abbildung 16 und Anhang III, Zusatzfrage 06).

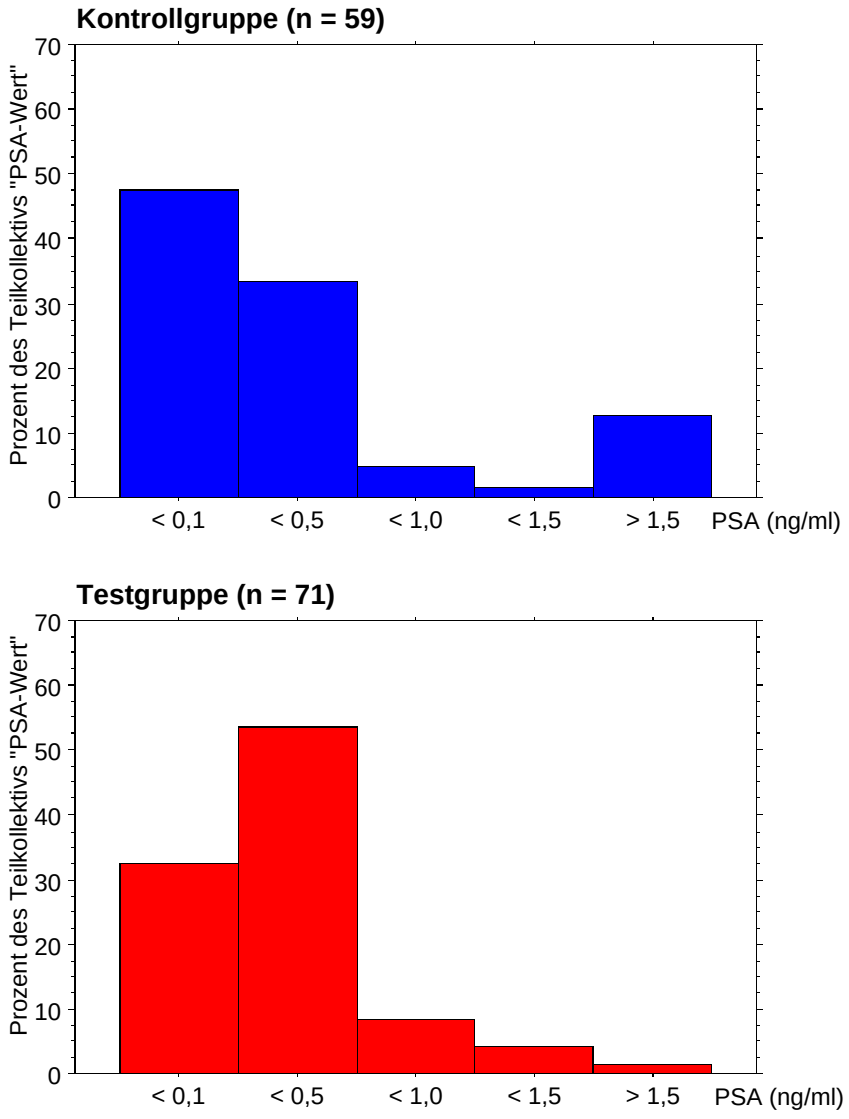

Abbildung 16: PSA-Werte zum Zeitpunkt der Studie.
(Teilkollektiv „PSA-Wert": Kontrollgruppe n = 59; Testgruppe n = 71)
(PSA - Prostataspezifisches Antigen)

Die dargestellten PSA-Werte wurden bei den entsprechenden niedergelassenen Ärzten erfragt.

Im Follow-up ergibt sich ein PSA-Mittelwert von 0,37 ng/ml (50,348 ng/ml - falls man die Patienten mit gesichertem Rezidiv miteinbezieht, deren aktuellen PSA-Werte zwischen 50 und 2379 ng/ml liegen) in der Kontrollgruppe und von 0,27 ng/ml in der Testgruppe. Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 50 Monaten in der Kontrollgruppe und 30 Monaten in der Testgruppe kam es, ausgehend vom initialen PSA-Wert zu Beginn der Therapie, zu einem signifikanten Abfall der medianen PSA-Werte von 7,8 auf 0,09 ng/ml in der Kontrollgruppe und von 6,2 auf 0,19 ng/ml in der Testgruppe. Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit von maximal 50 Monaten ist eine detailliertere Analyse des PSA-Verlaufs nicht sinnvoll.

Zur Bestimmung der biochemischen Rezidivfreiheit wird die Analyse nach Kaplan-Meier herangezogen. Als Ereigniszeiten konnten zum Zeitpunkt der Studie die histologische Sicherung eines Rezidivs bei 3 Patienten der Kontrollgruppe (2,9 %) und einem Patienten der Testgruppe (1,25 %) bzw. der tumorassoziierte Tod von 4 Patienten der Kontrollgruppe (3,9 %) eruiert werden (vgl. Abbildung 17).

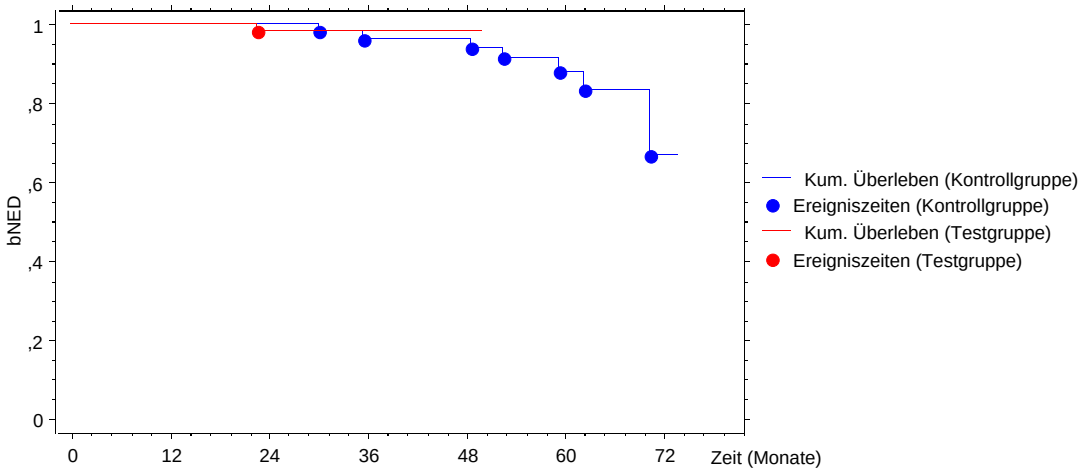

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Analyse der Kontrollraten der Kontrollgruppe/Testgruppe.
(Zeit in Monaten)
(bNED - Biochemical No Evidence of Disease)

Die Analyse ergibt in der Kontrollgruppe eine 5-Jahres-bNED von 88 %. In der Testgruppe sind noch keine 5-Jahres-Kontrollraten bestimmbar, die 4-Jahres-bNED beträgt 98,2 % im Vergleich zu 96,2 % in der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 12).

Tabelle 12: Darstellung der Kontrollraten der Kontrollgruppe/Testgruppe.
(BT - Brachytherapie)

Anzahl der Monate nach BT	12	24	36	48	60	72
Kontrollrate (Kontrollgruppe)	100 %	100 %	96,2 %	96,2 %	88,0 %	66,7 %
Kontrollrate (Testgruppe)	100 %	98,2 %	98,2 %	98,2 %	-	-

Prüft man die Kontrollraten in Abhängigkeit von der Risikogruppierung, erhält man für die Low-Risk Gruppe 4-Jahres-Kontrollraten von 94,9 % in der Kontrollgruppe und 97,9 % in der Testgruppe. In der Intermediate-Risk Gruppe ergeben sich 4-Jahres-Kontrollraten von jeweils 100 % in Kontroll- und Testgruppe. Die 5-Jahres-Kontrollraten der Kontrollgruppe betragen 85,6 % in der Low-Risk Gruppe und 92,3 % in der Intermediate-Risk Gruppe (vgl. Tabelle 13). Die Kontrollrate der High-Risk Gruppe ist aufgrund der geringen Fallzahlen nicht aussagekräftig, auf eine Beurteilung wird daher verzichtet.

Tabelle 13: 4- und 5-Jahres-Kontrollraten in Abhängigkeit von der Risikogruppe (Zeit in Monaten).
(n - Anzahl)

Kontrollgruppe (n = 89)			Testgruppe (n = 72)		
	48	60		48	60
Low (n = 43)	94,9 %	85,6 %	Low (n = 52)	97,9 %	-
Intermediate (n = 34)	100 %	92,3 %	Intermediate (n = 19)	100 %	-

4 Diskussion

Zentrales Thema der Studie war, das gewählte Patientenkollektiv auf vermehrte radiogene Nebenwirkungen nach Brachytherapie zu untersuchen. Das Patientenkollektiv (Testgruppe) setzt sich zusammen aus den ab 2003 im Universitätsklinikum Ulm bestrahlten Patienten, die eine Dosiseskalation (D90 > 160 Gy) erhielten. 75 (93,75 %) der 80 bestrahlten Patienten konnten zur Lebensqualität und 74 (92,5 %) zur Miktionskontrolle befragt werden, bei 71 (88,75 %) Patienten war eine Nachbeobachtung bezüglich des PSA-Verlaufs möglich. Das mediane Follow-up beträgt 15 Monate bezüglich der Lebensqualität und 30 Monate bezüglich des PSA-Verlaufs. Als Kontrollgruppe dienten die zwischen 2000 und 2002 im Universitätsklinikum Ulm bestrahlten Patienten, denen eine Dosis < 160 Gy verabreicht wurde.

Die Literaturrecherche ergibt ein Durchschnittsalter von 72 Jahren bei Diagnosestellung Prostatakarzinom. Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie beträgt das Durchschnittsalter 69,5 Jahre. Auffällig ist die hohe Komorbidität (vgl. Anhang III, Frage 47d). Offensichtlich wurde vielen Patienten die Brachytherapie als minimal-invasive Alternative zur lokalen Tumorkontrolle empfohlen, bei denen die Invasivität der Radikaloperation nicht sinnvoll erschien und auch nicht gewünscht wurde.
Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie konnte eine Einordnung entsprechend der in Tabelle 1 genannten Kriterien erfolgen: 72,2 % wurden der Low-Risk Gruppe, 26,4 % der Intermediate-Risk Gruppe und 1,4 % der High-Risk Gruppe zugeordnet.
Vergleicht man Daten zur Histologie des Prostatakarzinoms, so wird in 95-98 % der Fälle ein epithelialer Ursprung nachgewiesen [66]. Die histologische Differenzierung im untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie, dargestellt in Abbildung 8, zeigt, dass das Adenokarzinom mit seinen histologischen Feinabstufungen in der vorliegenden Studie sogar in 100 % der Fälle ursächlich für die Tumorerkrankung war.
Als Therapiemaßnahme wurde im untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie zu 97,5 % die LDR-BT als Monotherapie und in 2,5 % der Fälle zur Optimierung des Therapieerfolges eine PBT-EBRT Kombinationstherapie durchgeführt.

In den letzten Jahren wurden Lebensqualitätsanalysen zunehmend Zielparameter klinischer Studien. Insbesondere in der Onkologie kommt der Lebensqualitätsbewertung im Rahmen der Outcome Forschung aufgrund der begrenzten Lebenserwartung der betroffenen Patienten eine immer größere Bedeutung zu. Problematisch ist, dass eine eindeutige Begriffsdefinition der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bis dato nicht existiert, was möglicherweise dadurch begründet ist, dass Gesundheit von den einzelnen Patienten subjektiv unterschiedlich beurteilt wird.

Die Lebensqualität in der Prostatakarzinomtherapie wird heute in Abhängigkeit von unterschiedlichen Therapieverfahren erfasst und mit standardisierten und validierten Instrumenten gemessen. Die Lebensqualität, von der WHO definiert als körperliches, seelisches und soziales Wohlbefinden, wurde in der vorliegenden Studie mittels der standardisierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 [1] und dem prostataspezifischen Modul (PSM) nach Küchler et al. [7] beurteilt. Nach Auswertung der Fragebögen und der Transformation der Antworten entsprechend dem Scoring Manual in die Score-Werte konnte die Lebensqualität der Patienten, die eine PBT mit Dosiseskalation erhalten haben, bestimmt und mit verschiedenen Referenzgruppen verglichen werden.
Die Datenauswertung der Funktionsskalen des QLQ-C30 im untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie ergibt statistisch signifikante, aber klinisch nicht unbedingt relevante Mittelwertunterschiede in der Funktionsskala „Physische Funktion" und bei der Beurteilung der globalen Lebensqualität. Festzuhalten ist, dass die LQ-Bewertung der Patienten der Testgruppe durch die Dosiseskalation eher im positiven Sinne beeinflusst wird, d.h. Patienten der Testgruppe mit Dosiseskalation sind mit ihren physischen Fähigkeiten und mit ihrem Gesundheitszustand tendenziell zufriedener als Patienten der Kontrollgruppe ohne Dosiseskalation. Die Unterschiede in den anderen Funktionsskalen des QLQ-C30 dagegen sind statistisch nicht signifikant. Die Tendenz, dass die Patienten mit Dosiseskalation in allen Funktionsskalen bis auf die „Soziale Funktion" durchweg höhere Itemwerte aufweisen, ist klar zu erkennen. Die etwas schlechteren Scores in der Funktionsskala „Soziale Funktion" lassen den Schluss zu, dass sich das Sozialleben der Patienten der Testgruppe aufgrund der kürzlich überstandenen Krankheit erst wieder normalisieren muss. In diesem Bereich besteht also noch ein Aufholbedarf zur Verbesserung der Lebensqualität.
In den Symptomskalen des QLQ-C30 lassen sich keine signifikanten Mittelwertunterschiede feststellen, d.h. die Dosiseskalation ist nicht für verstärkte postradiogene Nebenwirkungen verantwortlich. Ganz im Gegenteil zeigt sich, dass die Patienten der Testgruppe durchweg niedrigere Scores, d.h. geringere Symptomausprägungen aufweisen. Die deutlichsten Mittelwertunterschiede sind in den Symptomskalen „Dyspnoe" und „Schlafstörungen" zu erkennen. Die Überlegung, dass die Multimorbidität und auch somatische Einflussfaktoren, wie Schlafstörungen, die Lebensqualität der Patienten verschlechtern, liegt nahe. Dieser Zusammenhang zeigt sich auch in den Funktionsskalen, bei denen die Patienten der Testgruppe durch die geringeren Symptomausprägungen dementsprechend ihre Lebensqualität generell und gerade im Bereich der globalen Lebensqualität besser einschätzten.
Die Datenauswertung des PSM zeigt, dass die Dosiseskalation einen signifikanten Einfluss auf die Itemskalen „Hitze" und „Zuversicht" hat. Hier ist es durchaus sinnvoll, von klinischer Relevanz zu sprechen, da die Patienten, die die Dosiseskalation erhalten haben, doppelt so häufig unter „Hitze" leiden wie die Patienten der Kontrollgruppe. Gleichzeitig sind die Patienten der Testgruppe aber positiver gegenüber der Zukunft eingestellt als die Patienten der Kontrollgruppe. Der Grund ist vermutlich der neue Lebensmut, den die Patienten nach der erfolgreichen Therapie schöpfen.
Die restlichen Itemskalen des prostataspezifischen Moduls zeigen keine signifikanten Unter-

schiede. Im Gegensatz zur Auswertung der Funktions- und Symptomskalen des QLQ-C30, bei denen die Testgruppe im Allgemeinen die geringeren Symptomausprägungen zeigte, lässt sich hier keine eindeutige Tendenz eruieren. In den Itemskalen „Probleme mit der Sexualität", „Schmerzen" und „Allgemeine Symptome" sind es die Patienten der Testgruppe, die geringere Symptomausprägungen haben, in den Itemskalen „Miktionsprobleme", „Probleme in der Partnerschaft", „Kontinenz" und „Psychische Belastung durch die Behandlung" weisen sie höhere Scores, also verstärkte Symptomausprägungen auf. Die Gründe für diese Streuung mögen in der kürzeren Nachbeobachtungszeit liegen, da die psychische Belastung kurz nach dem Eingriff präsenter ist als nach einigen Jahren. Ebenso sind Miktions- und Kontinenzkontrolle noch nicht vollständig auf ihr Ausgangsniveau zurückgegangen, was durch Inkontinenz (Benutzung von Vorlagen) von 16 % der Patienten belegt wird. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Henderson et al. 2004, als sie den Verlauf des IPSS nach PBT untersuchten. Sie stellten fest, dass der IPSS nach temporärer postoperativer Verschlechterung langsam und kontinuierlich bis auf die Ausgangswerte abfiel [34]. Bei der Itemskala „Probleme mit der Sexualität", die mit Abstand die höchsten Scorewerte und damit die massivste Symptomausprägung erzielt hat, muss man mehrere Aspekte bedenken: Zum einen sollten das Durchschnittsalter, der prätherapeutische Potenzzustand und die Komorbidität der Patienten bedacht werden. Fast 50 % der Patienten hatten das Gefühl, die Fragen zur Sexualität würden sie nicht betreffen, da sie aufgrund ihres Alters (bereits vor der Therapie) weniger sexuell aktiv waren bzw. aufgrund einer fehlenden Partnerin keine Gelegenheit hatten, ihre Sexualität auszuleben. Zum anderen dürfen die Nebenwirkungen der Brachytherapie nicht außer Acht gelassen werden. Diese können unterteilt werden in rektale, urethrale und erektile Nebenwirkungen. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten wurde bereits diskutiert. Auch die Nebenwirkungsrate wird beeinflusst durch die Patientenselektion (Alter, prätherapeutische Potenz), die Art der Brachytherapie (als Mono- oder Kombinationstherapie) und durch die Technik der PBT (z.B. Art und Positionierung der Seeds). Das Ausmaß der unerwünschten Strahlenreaktionen wird von der Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) und der EORTC organbezogen klassifiziert und in Schweregrade eingeteilt (RTOG-Klassifikation). Im folgenden Abschnitt sollen nun die gefundenen Ergebnisse, soweit möglich, mit Daten aus der Literatur verglichen und diskutiert werden.

Akute und späte Nebenwirkungen der Seed-Implantation sind v.a. im Bereich des Rektums zu erwarten [35]. Diese äußern sich in erster Linie als radiogen induzierte Proktitis, meistens einhergehend mit lokalen Blutungen. Im untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie konnten bei 5 % der Patienten unerwünschte Stuhlabgänge festgestellt werden, weitere Nebenwirkungen z.B. in Form von rektalen Blutungen wurden nicht beobachtet. Dies entspricht einer Grad I - Komplikation in der RTOG-Klassifikation. Ähnlichen Ergebnissen wurden auch bei Talcott et al. 2001 beobachtet, als sie Spätnebenwirkungen nach PBT als Monotherapie untersuchten. Dabei konnten rektale Nebenwirkungen in Form von Durchfall bei 6 % der Patienten festgestellt werden [70].

Eine weitere häufige Nebenwirkung der Brachytherapie ist die erektile Dysfunktion (ED). Das

untersuchte Patientenkollektiv dieser Studie ist davon zu 28 % betroffen, fasst man diejenigen Patienten zusammen, die nach der Brachytherapie eine deutlich verschlechterte Erektion und/oder in der letzten Woche vor der Befragung keine Erektion hatten.
Dieses Ergebnis wird durch die Studie von Wright et al. bestätigt, die in ihrer Publikation 2004 ebenfalls die Beziehung zwischen Bestrahlungsdosen und erektiler Dysfunktion nach PBT-Monotherapie untersuchten. Eine postoperative ED wurde bei 27 % der von ihnen untersuchten Patienten diagnostiziert. Auch bezüglich der Nachbeobachtungszeit (median 20 Monate) ist die Studie von Wright et al. gut mit der vorliegenden Studie zu vergleichen (median 15 Monate) [73].
Weitere Studien bestätigen ebenfalls die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte bezüglich der erektilen Dysfunktion. Dazu gehört die Studie von Robinson et al. 2002, in der die Wahrscheinlichkeit einer ED ein Jahr nach PBT-Monotherapie mit 24 % angegeben wird [58].
Auch Potters et al. ermittelten 2001 eine Wahrscheinlichkeit von 24 % für eine ED nach PBT-Monotherapie, allerdings nach 5 Jahren [55].
Grundsätzlich mit den ermittelten Werten dieser Studie vergleichbar ist auch die Studie von Sanchez-Ortiz et al. aus dem Jahr 2000. Sie stellten in ihrer Publikation eine Wahrscheinlichkeit von 25 % für eine inkomplette ED und ebenso 25 % für eine komplette ED fest [61].
Daneben gibt es Studien, die keine eindeutigen Werte angeben, sondern einen Bereich, in dem der tatsächliche Wert liegen kann. Diese Bereiche entstehen dann, wenn das Patientenkollektiv sehr heterogen ist oder verschiedene Arbeiten zusammengefasst werden. Eine dieser Arbeiten ist die von Stone und Stock 2002, die die Wahrscheinlichkeit für eine ED maximal 6 Jahre nach PBT-Monotherapie mit 34-86 % angeben [69].
Auch Incrocci publizierte 2002 eine Übersicht zur Häufigkeit sexueller Störungen nach strahlentherapeutischen Verfahren. Für die PBT-Monotherapie wird hier die Wahrscheinlichkeit einer erektilen Dysfunktion mit 0-51 % angegeben [37].
Eine weitere Arbeit ist die von Bladou et al. 2003, die die Häufigkeit der Nebenwirkung einer ED nach PBT mit 6 bis 61 % angeben [9].
Insgesamt lässt sich feststellen, dass die hier vorliegende Studie gleichwertige Ergebnisse bezüglich der erektilen Dysfunktion liefert.

Der Vergleich einzelner LQ-Dimensionen des EORTC QLQ-C30 mit denen der Normalbevölkerung einer deutschen (Schwarz/Hinz 2001) und einer norwegischen (Hjermstad et al. 1995) Studie zeigt, dass sich die Lebensqualität des untersuchten Patientenkollektivs dieser Studie nicht wesentlich von der Lebensqualität der Vergleichsgruppen unterscheidet. Bei den Funktionsskalen lassen sich Einbußen im Bereich der kognitiven Fähigkeiten konstatieren, welche aber eher durch den höheren Altersdurchschnitt im Vergleich zu den Referenzgruppen (16-92 Jahre alt) bedingt sein dürften. Die Beurteilung der „Globale Lebensqualität" dient dazu, den Gesundheitszustand und die Lebensqualität während der letzten Woche vor Befragung zu beurteilen. Vergleicht man diese subjektive Einschätzung durch den Patienten mit der globalen Lebensqualität der Referenzgruppen, so lassen sich kaum Unterschiede feststellen. Innerhalb

der einzelnen Symptomskalen setzte sich der Trend fort, welcher sich in den Funktionsskalen abzeichnete. So konnte man beobachten, dass die Score-Werte tendenziell sogar besser im Vergleich zur deutschen und norwegischen Normalbevölkerung waren. Ausnahme ist die Symptomskala Dyspnoe, in der das untersuchte Patientenkollektiv schlechter abschneidet, wiederum vermutlich aufgrund des höheren Altersdurchschnitts und der damit verbundenen Multimorbidität.
Die Lebensqualität der Brachytherapie-Patienten ist also nicht vermindert im Vergleich zur Normalbevölkerung. Dies ist ein Hinweis auf die gute Akzeptanz und Toleranz der Brachytherapie, die von den Patienten nur als gering belastend empfunden wird. 51 % der Patienten gaben an, dass durch die Therapie keine Veränderung des Gesundheitszustandes bewirkt wurde. 96 % würden diese Therapie weiterempfehlen, 88 % der Patienten würden sich noch einmal der gleichen Therapie unterziehen. Die Diskrepanz lässt sich auf logistische Probleme zurückführen (z.B. großer Zeitaufwand, langer Anfahrtsweg, vgl. Anhang III, Zusatzfrage 02). Bemerkenswert ist auch, dass die Patienten durchweg sehr zuversichtlich bezüglich der Entwicklung ihrer Gesundheit sind, d.h. sie setzen ein hohes Maß an Vertrauen in die Effektivität dieser Therapiemethode.

In der hier vorliegenden Studie wird die Harnsymptomatik durch subjektive Einschätzung der Patienten mit Hilfe des IPSS-Fragebogens bestimmt. Im untersuchten Patientenkollektiv mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15 Monaten liegt der mittlere IPSS bei 7,743. Es finden sich 51,4 % mit einer leichtgradigen Symptomatik und 48,6 % der Patienten mit einer mittelgradigen Symptomatik. 84 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung kontinent. In der vorliegenden Untersuchung wird ein Patient als kontinent bezeichnet, wenn er ohne die Benutzung von Vorlagen auskommt. 16 % der hier untersuchten Patienten gaben eine Benutzung von Vorlagen an.
Im Vergleich dazu brachte die Arbeit von Talcott et al. 2001 folgende Ergebnisse bezüglich der Kontinenz: 18 % der von ihnen untersuchten Patienten gaben zum Zeitpunkt der Befragung die Benutzung von Vorlagen aufgrund urethraler Inkontinenz nach PBT-Monotherapie an [70].
Studien zur Miktionskontrolle bestätigen die in dieser vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse. In der Studie von Mallick et al. 2003 konnte 6 Monate nach PBT ein medianer IPSS von 7,6 festgestellt werden [47].
In einer weiteren Studie berichteten Mallick et al. 2002 über die Häufigkeit akuter urethraler Nebenwirkungen nach PBT. 76 % der Patienten entwickelten leichte oder mäßig ausgeprägte Miktionsschwierigkeiten, ähnlich wie in der hier vorliegenden Arbeit [46].
Nimmt man die in der Literatur angegebenen Werte als Vergleich, so ergeben sich während der Nachbeobachtungszeit im untersuchten Patientenkollektiv nur geringgradige urethrale Nebenwirkungen.

Ein entscheidender Aspekt für den Therapieerfolg ist das Erreichen eines niedrigen PSA-Nadirs. Battermann et al. prüften 2004 den Einfluss des PSA-Nadirs auf den finalen Outcome nach PBT. Die Untersuchung ergab, dass bei Erreichen eines PSA-Nadirs von $\leq$ 0,5 ng/ml

eine Heilungschance von 91 % besteht [6]. Bei 71 von 80 Patienten des untersuchten Kollektivs dieser Studie konnte der aktuelle PSA-Wert ermittelt werden, was einer Rücklaufquote von 88,75 % entspricht. Von diesen 71 Patienten hatten zum Zeitpunkt der Befragung 85,9 % einen PSA-Nadir von $\leq$ 0,5 ng/ml. Es zeigte sich, ausgehend vom initialen PSA-Wert vor Beginn der Therapie, ein signifikanter Abfall der medianen PSA-Werte von 6,1 auf 0,19 ng/ml mit einem zum Zeitpunkt der Befragung aktuellen Mittelwert von 0,27 ng/ ml. Dabei war bei 50,9 % der Patienten bei den letzten beiden Messungen ein weiteres Absinken feststellbar. Weitere Nachbeobachtungen werden zeigen, ob bei diesen Patienten der PSA-Nadir bereits erreicht war oder ob der PSA-Wert noch weiter abfällt.
In der hier vorliegenden Studie konnte eine biochemische Kontrollrate von 98,2 % (Low-Risk Gruppe: 97,9 %; Intermediate-Risk Gruppe: 100 %) nach 4 Jahren gezeigt werden. Die Kontrollrate der High-Risk Gruppe ist aufgrund der geringen Fallzahl nicht aussagekräftig und wird deswegen nicht weiter beurteilt. In einer aktuellen Untersuchung von Guedea et al. 2006 wurden bei Patienten nach PBT Kontrollraten von 91 % (Low-Risk Gruppe: 93 %; Intermediate-Risk Gruppe: 88 %) nach 3 Jahren beobachtet [32]. Da in der Literatur in erster Linie 5-Jahres-Kontrollraten zu finden sind, werden diese als Vergleichswerte für die vorliegenden Ergebnisse herangezogen. In der Untersuchung von Battermann et al. 2004 zeigten sich nach permanenter Brachytherapie 5-Jahres-Kontrollraten von 64 % (Low-Risk Gruppe: 89 %; Intermediate-Risk Gruppe: 75 %) [6].
Kupelian et al. untersuchten ebenfalls 2004 die Kontrollraten bei Patienten mit Seed-Implantation. Sie konnten eine 5-Jahres-bNED von 83 % feststellen [44].
In einer Studie von Brachman et al. wurde im Jahr 2000 bei Patienten nach Brachytherapie eine 5-Jahres-bNED von 71 % beobachtet [12].
Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Kontrollraten der hier vorliegenden Studie sehr positiv sind. Wodurch sich die vorliegende Studie von den anderen unterscheidet, ist einerseits eine verhältnismäßig kurze Nachbeobachtungszeit von maximal 50 Monaten, mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten. Andererseits wurde bei der Auswahl der Patienten auf die strenge Indikationsstellung Wert gelegt, um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv mit einem für die Therapie günstigen Ausgangsbefund zu gewinnen. Neben der Dosiseskalation lassen sich auch durch diese Faktoren die guten Studienergebnisse bezüglich der Lebensqualität, der Miktionskontrolle und des PSA-Verlaufs erklären. Weitere Nachbeobachtung und Analysen werden einen Vergleich mit den 10-Jahres-Kontrollraten anderer Studien ermöglichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich in der Auswertung des LQ-Fragebogens EORTC QLQ-C30 bei den Patienten, die die Dosiseskalation erhalten haben, keine Einbußen in der Lebensqualität erkennen lassen. Die Analyse des posttherapeutischen PSA-Wertes zeigt eine Häufung von niedrigen Werten mit einer 4-Jahres-bNED von 98,2 %. Da auch kein vermehrtes Auftreten radiogener Nebenwirkungen beobachtet werden konnte, scheint die Dosiseskalation eine Erfolg versprechende Möglichkeit zu sein, die lokale Kontrolle weiter zu verbessern.

5 Zusammenfassung

Zentrale Frage der vorliegenden Studie war, ob sich durch die bei der Brachytherapie eingesetzte Dosiseskalation verstärkte Auswirkungen auf die Lebensqualität, die Miktionskontrolle oder den Verlauf des prostataspezifischen Antigens (PSA) ergeben.
80 Patienten (Durchschnittsalter 69,5 Jahre) wurden ab 2003 im Universitätsklinikum Ulm bestrahlt. 75 (93,75 %) davon konnten zur Lebensqualität befragt werden, bei 71 Patienten (88,75 %) war eine Nachbeobachtung bezüglich des PSA-Verlaufs möglich. Die eingesetzte Dosis, mit der 90 % des Prostatavolumens bestrahlt wurden (D90), liegt bei mehr als 160 Gy. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 15 Monate bezüglich der Lebensqualität und 30 Monate bezüglich des PSA-Verlaufs. Als Vergleichswerte dienten zum einen Daten aus der Literatur, zum anderen die zwischen 2000 und 2002 im Universitätsklinikum Ulm therapierten Patienten, die mit einer D90 $<$ 160 Gy behandelt wurden.
Das Patientenkollektiv wurde mit Hilfe folgender Faktoren in Risikogruppen eingeteilt: Initialer PSA-Wert, Gleason Score und Tumor-Stadium. 72,2 % der Patienten konnten der Low-Risk Gruppe, 26,4 % der Patienten der Intermediate-Risk Gruppe und 1,4 % der High-Risk Gruppe zugeordnet werden.

Die Ergebnisse des Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) wurden zuerst ausgezählt, die weitere Analyse erfolgte anhand standardisierter Skalen. Die Datenauswertung sowohl der Funktions- als auch der Symptomskalen ergibt im Vergleich keine signifikanten Differenzen. Die Tendenz des Patientenkollektivs, geringere Symptomausprägungen und bessere Funktionen aufzuweisen, ist anhand der Score-Werte klar zu erkennen.
Die Datenauswertung des prostataspezifischen Moduls (PSM) zeigt, dass die Dosiseskalation einen signifikanten Einfluss auf die Itemskalen Sexualität, Hitze und Zuversicht hat, die restlichen Itemskalen des prostataspezifischen Moduls weisen keine signifikanten Unterschiede auf. Eine erektile Dysfunktion konnte bei 28 % der Patienten festgestellt werden.
Rektale Nebenwirkungen der Brachytherapie traten im untersuchten Patientenkollektiv bei 5 % der Patienten in Form von unerwünschten Stuhlabgängen auf.
Der mittlere IPSS (Internationaler Prostata Symptomen Score) lag im untersuchten Patientenkollektiv bei 7,743. Bei 51,4 % der Patienten konnte eine leichtgradige Symptomatik und bei 48,6 % der Patienten eine mittelgradige Symptomatik festgestellt werden. 84 % der Patienten waren zum Zeitpunkt der Befragung kontinent.
Von den 71 bezüglich des PSA-Verlaufs nachbeobachteten Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Befragung 85,9 % einen PSA-Nadir von $<$ 0,5 ng/ml auf. Es zeigte sich, ausgehend vom

initialen PSA-Wert vor Beginn der Therapie, ein signifikanter Abfall der medianen PSA-Werte von 6,1 auf 0,19 ng/ml mit einem zum Zeitpunkt der Befragung aktuellen Mittelwert von 0,27 ng/ ml. Dabei war bei 50,9 % der Patienten bei den letzten beiden Messungen ein weiteres Absinken feststellbar.
In der vorliegenden Studie konnte eine 4-Jahres-Kontrollrate von 98,2 % (Low-Risk Gruppe: 97,9 %; Intermediate-Risk Gruppe: 100 %) festgestellt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde die Kontrollrate der High-Risk Gruppe vernachlässigt.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich im untersuchten Patientenkollektiv dieser Studie weder Einbußen in der Lebensqualität noch vermehrte radiogene Nebenwirkungen erkennen lassen. Die Analyse des posttherapeutischen PSA-Wertes zeigt eine Häufung von niedrigen Werten mit einer Kontrollrate von 98,2 % nach 4 Jahren, daher scheint die Dosiseskalation eine Erfolg versprechende Möglichkeit zu sein, die lokale Kontrolle weiter zu verbessern. Zu bedenken ist die verhältnismäßig kurze mediane Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten, die eine abschließende Beurteilung erschwert und eine weiterführende Nachbeobachtung erfordert.

6 Literaturverzeichnis

[1] Aaronson, NK; Ahmedzai, S.; Bergman, B.; Bullinger, M.; Cull, A.; Duez, NJ; Filiberti, A.; Flechtner, H.; Fleishman, SB; de Haes, JCJM; Kaasa, S.; Klee, M.; Osoba, D.; Razavi, D.; Rofe, PB; Schraub, S.; Sneeuw, K.; Sullivan, M.; Takeda, F.: The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst. 85: 365-367 (1993)

[2] Anderson, JR; Anderson, JR; Strickland, D.; Corbin, D.; Byrnes, JA; Zweiback, E.: Age-Specific Reference Ranges for Serum Prostate-Specific Antigen. Urology 46: 54-57 (1995)

[3] Ash, D.; Flynn, A.; Battermann, J.; de Reijke, T.; Lavagnini, P.; Blank, L.: ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol 57: 315-321 (2000)

[4] AWMF online: PSA-Bestimmung in der Prostatakarzinomdiagnostik (Früherkennung des Prostatakarzinoms). http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll-na/043-036v.htm. (Stand 2002)

[5] Bastian, PJ; Waha, A.; Müller, SC; von Rücker, A.: Epigenetische Veränderungen in der Karzinogenese des Prostatakarzinoms. Dtsch Ärztebl 101: A 1981-1985 (2004)

[6] Battermann, JJ; Boon, TA; Moerland, MA: Results of permanent prostate brachytherapy, 13 years of experience at a single institution. Radiother Oncol 71: 23-28 (2004)

[7] Bestmann, B.; Rohde, V.; Siebmann, JU; Galalae, R.; Weidner, W.; Küchler, T.: Validation of the German prostate-specific module (PSM). World J Urol 19: 1-7 (2006)

[8] Beyer, D.; Nath, R.; Butler, W.; Merrick, G.; Blasko, J.; Nag, S.; Orton, C.: American Brachytherapy Society recommendations for clinical implementation of NIST 99 standards for 103Pd brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 47: 273-275 (2000)

[9] Bladou, F.; Salem, N.; Karsenty, G.; Gravis, G.; Simonan, M.; Rosello, R.; Serment, G.: Sexual disorders after brachytherapy by permanent I-125 implants in localized prostate cancer. Andrologie 13: 252-258 (2003)

[10] Bolla, M.; Gonzalez, D.; Warde, P.; Dubois, JB; Mirimanoff, RO; Storme, G.; Bernier, J.; Kuten, A.; Sternberg, C.; Gil, T.; Collette, L.; Pierart, M.: Improved survival in patients

with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. N Engl J Med 337: 295-300 (1997)

[11] Bolla, M.; Collette, L.; Blank, L.; Warde, P.; Dubois, J.; Mirimanoff, R.; Storme, G.; Bernier, J.; Kuten, A.; Sternberg, C.; Mattelaer, J.; Torecilla, J.; Pfeffer, J.;, Cutajar, C.; Zurlo, A.; Pierat, M.: Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. Lancet 360: 103-106 (2002)

[12] Brachman, DG; Thomas, T.; Hilbe, J.; Beyer, DC: Failure-free survival following Brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 111-117 (2000)

[13] Brüggemann, M.; Horenkamp, D.; Klakow-Franck, R.; Koch, D.; Rheinberger, P.; Schiffner, R.; Wetzel, H.; Zorn, U.: Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom. http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/70b.pdf (Stand 2005)

[14] Catalona, WJ; Richie, JP; Ahmann, FR: Comparison of digital rectal examination and serum specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6630 men. J Urol 151: 1283-1290 (1994)

[15] Cella, DF; Tulsky, DS; Gray, G.; Sarafian, B.; Linn, E.; Bonomi, A.; Silberman, M.; Yellen, SB; Winicour, P.; Brannon, J.: The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol 11: 570-579 (1993)

[16] Chan, TY; Partin, AW; Walsh, PC; Epstein, JI: Prognostic significance of Gleason score 3+4 versus Gleason score 4+3 tumor at radical prostatectomy. Urology 56: 823-827 (2000)

[17] Chodak, GW: Early detection and screening for prostatic cancer. Urology 34: 10-12 (1989)

[18] Chodak, GW; Thisted, RA; Gerber, GS: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med 330: 242-248 (1994)

[19] D'Amico, AV; Whittington, R.; Malkowicz, SB; Cote, K.; Loffredo, M.; Schultz, D.; Chen, M.; Tomaszewski, JE; Renshaw, AA; Wein, A.; Richie, JP.: Biochemical outcome following radical prostatectomy or external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer in the PSA era. Cancer 95: 281-286 (2002)

[20] D'Amico, AV; Chen, MH; Roehl, KA; Catalona, WJ: Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after Radical Prostatectomy. N Engl J Med 351: 125-135 (2004)

[21] de Koning, HJ; Auvinen, A.; Berenguer, SA; Calais da SF; Ciatto, S.; Denis, L.; Gohagan, JK; Hakama, M.; Hugosson, J.; Kranse, R.; Nelen, V.; Prorok, PC; Schroder, FH: Large-scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. Int J Cancer 97: 237-244 (2002)

[22] Denis, L.; Morton, MS; Griffiths, K.: Diet and its preventive role in prostatic disease. Eur Urol 35: 377-387 (1999)

[23] Deutsche Gesellschaft für Urologie. http://www.dgu.de/prostatakarzinom.html (Stand 2006)

[24] Enlund, A.; Pedersen, K.; Boeryd, B. Varenhorst, E.: Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma. Acta Radiol 31: 597-600 (1990)

[25] Epstein, JI; Steinberg, GD: The significance of low-grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. Cancer 66: 1927-1932 (1990)

[26] Fayers, PM; Aaronson, NK; Bjordal, K.; Curran, D.; Groenvold, M.: On behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (Second edition), Brussels (1999)

[27] Fuetsch, T.: Analyse der dosimetrischen Qualitätsparameter zur Ermittlung der Lernkurve bei der interstitiellen transperinealen ^{125}J-Seedimplantation beim Prostatakarzinom. Diplomarbeit, Universität Innsbruck (2005)

[28] Gleason, DF; Mellinger, GT: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. J Urol 111: 58-64 (1974)

[29] Gloeckler Ries, LA; Reichman, ME; Lewis, DR; Hankey, BF; Edward, BK: Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. Oncologist 8: 541-552 (2003)

[30] Gonzalgo, ML; Pavlovich, CP; Lee, SM; Nelson, WG: Prostate cancer detection by GSTP1 methylation analysis of postbiopsy urine specimens. Clin Cancer Res 9: 2673-2677 (2003)

[31] Gronberg, H.; Damber, L.; Damber, JE: Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. Cancer 77: 138-143 (1986)

[32] Guedea, F.; Aguilo, F.; Polo, A.; Langley, S.; Laing, R.; Henderson, A.; Aaltomaa, S.; Kataja, V.; Palmgren, J.; Bladou, F.; Salem, N.; Gravis, G.; Losa, A.; Guazzoni, G.; Nava, L.: Early biochemical outcomes following permanent interstitial brachytherapy as monotherapy in 1050 patients with clinical T1-T2 prostate cancer. Radiother Oncol 80: 57-61 (2006)

[33] Harden, SV; Guo, Z.; Epstein, JI; Sidransky, D.: Quantitative GSTP1 methylation clearly distinguishes benign prostatic tissue and limited prostate adenocarcinoma. J Urol 169: 1138-1142 (2003)

[34] Henderson, A.; Ismail, AK; Cunningham, M.; Aldridge, S.; Loverock, L.; Langley, S.; Laing, RW: Toxicity and early biochemical outcomes from 125iodine prostate brachytherapy in the UK. A prospective study. Clin Oncol (R Coll Radiol) 16: 95-104 (2004)

[35] Hinkelbein, W.; Kneschaurek, P.; Kovacs, G.; Miller, K.; Molls, M.; Müller, RP; Wannenmacher, M.; Weißbach, L.; Wiegel, T.; Wirth, M.: Interstitielle Strahlentherapie des Prostatakarzinoms mit permanenter 125I- oder 103Pd-Seed-Implantation - zurück in die Zukunft? Dt Ärztebl 97: A 920-926 (2000)

[36] Hjermstad, MJ; Fayers, PM; Bjordal, K.; Kaasa, S.: Using reference data on quality of life the importance of adjusting for age and gender exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3). Eur J Cancer 34: 1381-1389 (1998)

[37] Incrocci, L.; Slob, AK; Levendag, PC: Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 52: 681-693 (2002)

[38] Jemal, A.; Thomas, A.; Murray, T.; Thun, M.: Cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 52: 23-47 (2002)

[39] Keetch, DW; Catalona, WJ; Smith, DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J Urol 151: 1571-1574 (1994)

[40] Koch, K.: Ein Beispiel für das Dilemma der Früherkennung. Dtsch Ärztebl 100: A 2487 (2003)

[41] Krischke, N.; Petermann, F.: Lebensqualität: Erhebungsinstrumente und Ergebnisse. Z Klin Psychol 43: 34-66 (1995)

[42] Kuefer, R.: Tastuntersuchung, PSA und transrektaler Ultraschall - Rationale Diagnostik beim Prostatakarzinom. klinikarzt 33: 127-132 (2004)

[43] Kupelian, PA; Elshaikh, M.; Reddy, CA; Zippe, C.; Klein, EA: Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. J Clin Oncol 20: 3376-3385 (2002)

[44] Kupelian, PA; Potters, L.; Khuntia, D.; Ciezki, JP; Reddy, CA; Reuther, AM; Klein, EA: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy $\geq$72 Gy, permanent seed implantation, or combined seed/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58: 25-33 (2004)

[45] Luse, RW; Blasko, J.; Grimm, P.: A method for implementing the American Association of Physicists in Medicine Task Group-43 dosimetry recommendations for 125I transperineal prostate seed implants on commercial treatment planning systems. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37: 737-741 (1997)

[46] Mallick, S.; Azzouzi, R.; Bey, P.; Cormier, L.; Moreau, JL; Peiffert, D.; Mangin, P.: Acute urinary complications after prostate iodine-125 brachytherapy: evaluation and risk factors. Cancer Radiother 6: 99-105 (2002)

[47] Mallick, S.; Azzouzi, R.; Cormier, L.; Peiffert, D.; Mangin, PH: Urinary morbidity after 125I brachytherapy of the prostate. BJU Int 92: 555-558 (2003)

[48] McNeal, JE; Redwine, EA; Freiha, FS; Stamey, TA: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. Am J Surg Pathol 12: 897-906 (1988)

[49] Messer, PM; Schneider, E.; Blumstein, NM; Gottfried, HW: Radikaloperation oder Strahlentherapie? - Stand der modernen Strahlentherapie bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. klinikarzt 33: 142-146 (2004)

[50] Nag, S.; Beyer, D.; Friedland, J.; Grimm, P.; Nath, R.: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 44: 789-799 (1999)

[51] Nag, S.; Bice, W.; DeWyngaert, K.; Prestidge, B.; Stock, R.; Yu, Y.: The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetry analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 46: 221-230 (2000)

[52] NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate_detection.pdf (Stand 2006)

[53] Partin, AW; Kattan, MW; Subong, EN; Walsh, PC; Wojno, KJ; Oesterling, JE; Scardino, PT; Pearson, JD: Combination of prostate specific antigen, clinical stage, and gleason score to predict pathologic stage of localised prostate cancer. JAMA 277: 1445-1451 (1997)

[54] Partin, AW; Mangold, LA; Lamm, DM; Walsh, PC; Epstein, JI; Pearson, JD: Contemporary update of prostate cancer nomograms (Partin tables) for the new millennium. Urology 58: 843-848 (2001)

[55] Potters, L.; Torre, T.; Fearn, PA; Leibel, SA; Kattan, MW: Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 50: 1235-1242 (2001)

[56] Presti, JC Jr; O'Dowd, GJ; Miller, MC; Mattu, R.; Veltri, RW: Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practice study. J Urol 169: 125-129 (2003)

[57] Roach, M. III; Hanks, G.; Thames, H. Schellhammer, P.; Shipley, WU; Sokol, GH; Sandler, H.: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO phoenix consensus conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 65: 965-974 (2006)

[58] Robinson, JW; Moritz, S.; Fung, T.: Metaanalysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 54: 1063-1068 (2002)

[59] Roehrborn, CG; Pickens, GJ; Sanders, JS: Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. Urology 47: 347-352 (1996)

[60] Sakr, WA; Tefilli, MC; Grignon, DJ; Banerjee, M.; Dey, J.; Gheiler, EL; Tiguert, R.; Powell, IJ; Pontes, EJ; Crissman, JD; Wood, DP Jr: Gleason score 7 prostate cancer: a heterogeneous entity? Correlation with pathologic parameters and disease-free survival. Urology 56: 730-734 (2000)

[61] Sanchez-Ortiz, RF; Broderick, GA; Rovner, ES; Wein, AJ; Whittington, R.; Malkowicz, SB: Erectile function and quality of life after interstitial radiation therapy for prostate cancer. Int J Impot Res 12: 18-24 (2000)

[62] Schröder, FH; van der Maas, P.; Beemsterboer, P.; Kruger, AB; Hoedemaeker, R.; Rietbergen, J.; Kranse, R.: Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. J Natl Cancer Inst 90: 1817-1823 (1998)

[63] PD Dr. Michael Siegsmund: Epidemiologie und Diagnostik des Prostatakarzinoms. tumorzentrum-hdma.de/texte/tzmahe2000g.doc (2005)

[64] Sökeland, J.: Prostatakarzinom. http://www.prostata.de/wissen.html (Stand 2005)

[65] Statistisches Bundesamt: Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2003: 1-2 (2005)

[66] Steiner, U.; Miller, K.: Radikale Prostatektomie - Indikationen und Ergebnisse. In Hinkelbein, W.; Miller, K.; Wiegel, T. (Hrsg.): Prostatakarzinom, Urologische und strahlentherapeutische Aspekte. Springer, Berlin Heidelberg: S. 72 (1999)

[67] Stenzl, A.; Anastasiadis, A.; Belka, C., Bichler, H.; Bokemeyer, C.; Cuno, P.; Dimitrijevic, D.; Dittmann, H.; Egghart, G.; Feil, G.; Di Gangi-Herms, A.; Haug, M.; Kleeberg,

J.; Klett, W.; Köhler, J.; Kuczyk, M.; Lahme, S.; Laible, V.; Nagel, H.; Paulsen, F.; Preßler, H.; Schleicher, J.; Schlemmer, HP; Weidner, N.; Wickert, M.; Zumbrägel, A.: Prostatakarzinom. Tübingen, Interdisziplinäres Tumorzentrum; Klinikum - Eberhard-Karls-Universität. Schriftenreihe „Therapieempfehlungen". ITZ Tübingen (2004)

[68] Schwarz, R.; Hinz, A.: Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population. Eur J Cancer 37: 1345-1351 (2001)

[69] Stone, NN; Stock, RG: Complications following permanent prostate brachytherapy. Eur Urol 41: 427-433 (2002)

[70] Talcott, JA; Clark, JA; Stark, PC; Mitchell, SP: Long term treatment related complications of brachytherapy for early prostate cancer: a survey of patients previously treated. J Urol 166: 494-499 (2001)

[71] Ware, J.; Kosinski, M.; Gandek, B.; Aaronson, NK; Apolone, G.; Bech, P.; Brazier, J.; Bullinger, M.; Kaasa, S.; Leplege, A.; Prieto, L.; Sullivan, M.: The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol 51: 1159-1165 (1998)

[72] Wittekind, C.; Bootz, F.; Meyer, HJ: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage, Springer, Berlin Heidelberg (2002)

[73] Wright, JL; Newhouse, JH; Laguna, JL; Vecchio, D.; Ennis, R.: Localization of neurovascular bundles on pelvic CT and evaluation of radiation dose to structures putatively involved in erectile dysfunction after prostate brachytherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 59: 426-435 (2004)

[74] Zelefsky, MJ; Wallner, KE; Ling CC; Raben, A.; Hollister, T.; Wolfe, T.; Grann, A.; Gaudin, P.; Fuks, Z.; Leibel, SA: Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic carcinoma. J Clin Oncol 17: 517-522 (1999)

Abbildungsverzeichnis

1 Epidemiologische Trends der häufigsten Karzinome beim Mann. 8

2 Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Prostatakarzinoms entsprechend dem Wert für das Gesamt-PSA im Serum. 12

3 Altersverteilung des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt der Bestrahlung. . . . 23

4 T-Stadium des Tumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung. 25

5 WHO-Grading des Tumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung. 26

6 Gleason Score des Tumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung. 27

7 Einordnung des Patientenkollektivs in Risikogruppen. 28

8 Histologie des Tumors zum Zeitpunkt der Bestrahlung 29

9 Mittelwerte der Funktionsskalen der Kontrollgruppe/Testgruppe. 32

10 Mittelwerte der Symptomskalen der Kontrollgruppe/Testgruppe. 33

11 Mittelwerte des prostataspezifischen Moduls der Kontrollgruppe/Testgruppe. 35

12 Darstellung der Funktionsskalen nach Hjermstad, Schwarz/Hinz und der eigenen Testgruppe. 37

13 Darstellung der Symptomskalen nach Hjermstad, Schwarz/Hinz und der eigenen Testgruppe. 38

14 IPSS-Gesamtscore. 40

15 Vergleich des IPSS-Gesamtscores der Kontrollgruppe/Testgruppe. 41

16 PSA-Werte zum Zeitpunkt der Studie. 42

17 Kaplan-Meier-Analyse der Kontrollraten der Kontrollgruppe/Testgruppe . . . 43

18 Schema der diagnostischen Methoden beim PCA. 64

Tabellenverzeichnis

1 Einteilung des Prostatakarzinoms in Risikogruppen. 14

2 Einteilung des Patientenkollektivs in Untergruppen. 18

3 Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs bezüglich der Lebensqualität . 29

4 Nachbeobachtungszeit des Patientenkollektivs bezüglich des PSA-Verlaufs . . 30

5 Darstellung der Skalen des EORTC QLQ-C30 mit Prostatamodul 31

6 Signifikanztest der Funktionsskalen der Kontrollgruppe/Testgruppe. 33

7 Signifikanztest der Symptomskalen der Kontrollgruppe/Testgruppe. 34

8 Signifikanztest des prostataspezifischen Moduls der Kontrollgruppe/Testgruppe. 36

9 Signifikanzprüfung der Funktionsskalen-Mittelwerte. 38

10 Signifikanzprüfung der Symptomskalen-Mittelwerte. 39

11 Signifikanztest des IPSS-Gesamtscores der Kontrollgruppe/Testgruppe. 41

12 Darstellung der Kontrollraten der Kontrollgruppe/Testgruppe 43

13 4- und 5-Jahres-Kontrollraten in Abhängigkeit von der Risikogruppe 44

14 Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation, 6. Aufl. UICC 2002. 62

15 Histologische Klassifizierungen des Prostatakarzinoms nach Gleason und WHO-Grading. 63

16 Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen. 72

I Klassifikationen des Prostatakarzinoms

1 TNM-Klassifikation

Tabelle 14: Klassifikation des Prostatakarzinoms nach der TNM-Klassifikation, 6. Aufl. UICC 2002. [72]
(PSA - Prostataspezifisches Antigen)

T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
	T1a zufälliger histologischer Befund in weniger als 5 % des resezierten Gewebes
	T1b zufälliger histologischer Befund in mehr als 5 % des resezierten Gewebes
	T1c Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen erhöhtem PSA)
T2	Tumor ist auf Prostata begrenzt
	T2a Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
	T2b Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
	T2c Tumor in beiden Lappen
T3	Tumor durchbricht die Prostatakapsel
	T3a Extrakapsuläre Ausbreitung (ein- oder beidseitig)
	T3b Samenblase(n) infiltriert
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Strukturen
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Regionären Lymphknotenmetastasen
M	Fernmetastasen
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
M0	Keine Metastasen
M1	Fernmetastasen
	M1a Nicht regionärer Lymphknotenbefall
	M1b Knochenmetastasen
	M1c andere Manifestation

2 Differenzierungsgrad

Tabelle 15: Histologische Klassifizierungen des Prostatakarzinoms nach Gleason und WHO-Grading. [23]
(WHO - World Health Organization)

Differenzierungsgrad	**Gleason Score**	**WHO-Grading**
hoch differenziert	2-4	G1
mäßig differenziert	5-6	G2
mäßig bis niederdifferenziert	7	G2-G3
niederdifferenziert	8-10	G3

II Diagnostikschema

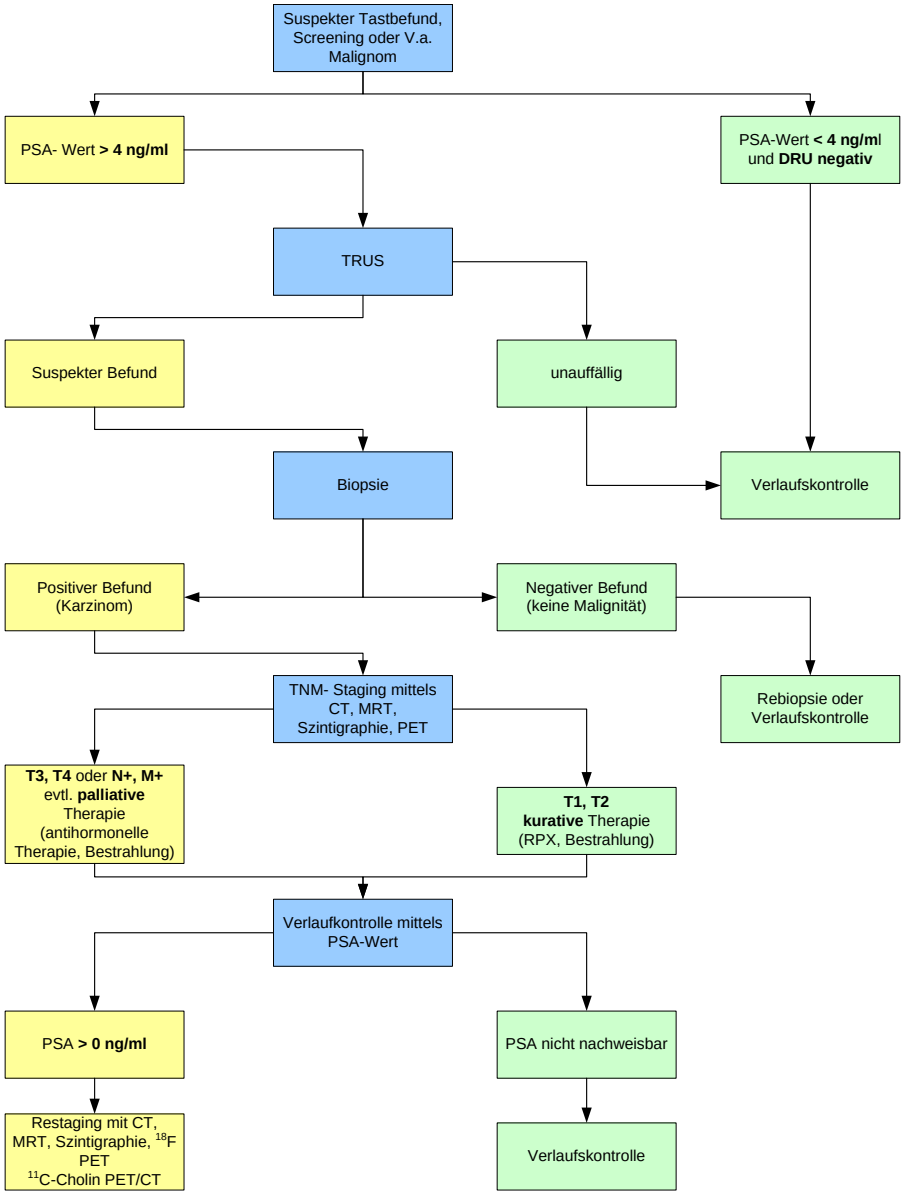

Abbildung 18: Schema der diagnostischen Methoden beim PCA. Adaptiert nach [4] (bNED - Biochemische Rezidivfreiheit, CT - Computertomographie, DRU - Digital rektale Untersuchung, MRT - Magnetresonanztomographie, PET - Positronenemissionstomographie, PSA - Prostataspezifisches Antigen, RPX - Radikale Prostatektomie, TNM - Tumor, Nodi und Metastasen entsprechend Anhang I, TRUS - Transrektaler Ultraschall)

III Fragebögen

1 EORTC QLQ-C30 und PSM

LQ-Fragebogen EORTC QLQ-C30 (version 3.0) Erhebungsdatum: □□.□□.□□

Sehr geehrter Patient,
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.

	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen (z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?)	1	2	3	4
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	1	2	3	4
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten,eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	1	2	3	4
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	1	2	3	4
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	1	2	3	4

Während der letzten Woche	**überhaupt nicht**	**wenig**	**mäßig**	**sehr**
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mußten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Während der letzten Woche	**überhaupt nicht**	**wenig**	**mäßig**	**sehr**
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4
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 Zeitungslesen 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 körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4
28. Hat Ihr körperlicher Zustand 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 i nsgesamt Ihren Gesundheitszustand 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 die folgenden Beschwerden haben. Bitte geben Sie das Ausmaß an, in dem diese Beschwerden **während der letzten Woche** 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
40. Hat sich Ihr Geschlechtsleben negativ verändert?	1	2	3	4
41. Hatten Sie Mißempfindungen an den Geschlechtsorganen?	1	2	3	4
42. Hatten Sie beim Wasserlassen Schmerzen?	1	2	3	4
43. Hatten Sie Probleme, den Urin zu halten?	1	2	3	4

44. Wieviele Vorlagen benötigten Sie pro Tag?

0	**1 – 2**	**3 – 5**	**mehr als 5**
☐	☐	☐	☐

45. Wie häufig hatten Sie Durchfall pro Tag?

0	**1 – 2**	**3 – 5**	**mehr als 5mal**
☐	☐	☐	☐

46. Hatten Sie Blut im Stuhl?	1	2	3	4
47. Hatten Sie Schmerzen:				
a) beim Hinsetzen?	1	2	3	4
b) in den Knochen?	1	2	3	4
c) im Unterleib?	1	2	3	4
d) an anderer Stelle?	1	2	3	4

Wenn ja, wo? .....

	überhaupt nicht	**wenig**	**mäßig**	**sehr**
48a.)Nahmen Sie Medikamente gegen Schmerzen ein?	1	2	3	4
48b.)**Wenn ja,** wie gut haben sie geholfen?	1	2	3	4

49. Wie stark hat Ihre bisherige medizinische Behandlung Sie belastet?

1	2	3	4	5	6	7
überhaupt nicht						**sehr stark**

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

.....
.....
.....
.....

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

.....
.....
.....
.....

52. Wie zuversichtlich sind Sie bezüglich Ihrer Gesundheit in der nahen Zukunft?

1	2	3	4	5	6	7
wenig zuversichtlich						**sehr zuversichtlich**

Patienten berichten manchmal, daß sie auf Grund der Erkrankung Probleme in ihrer Partnerschaft bekommen. Bitte geben sie das Ausmaß an, in dem diese Probleme **während der letzten Woche** bei Ihnen aufgetreten sind.

	überhaupt nicht	**wenig**	**mäßig**	**sehr**
53. Hat Ihre Erkrankung negative Auswirkungen auf Ihre Partnerschaft gehabt?	1	2	3	4
54. Hat Ihr sexuelles Interesse nachgelassen?	1	2	3	4
55. Hat die Häufigkeit Ihrer sexuellen Aktivität abgenommen?	1	2	3	4
56. Hat das Vergnügen an sexueller Aktivität nachgelassen?	1	2	3	4
57. Hat Ihre Zufriedenheit mit Ihrer Sexualität nachgelassen?	1	2	3	4
58. Haben sich daraus Probleme in Ihrer Partnerschaft ergeben?	1	2	3	4

59. Wie oft hatten Sie während der letzten Woche eine Erektion?

überhaupt nicht	**1 – 2mal**	**3 – 5mal**	**öfter**
☐	☐	☐	☐

60. Wie beurteilen Sie die Qualität (Dauer und Härte) dieser Erektion(en)?

unverändert	**etwas schlechter**	**deutlich schlechter**	**(trifft auf mich nicht zu)**
☐	☐	☐	☐

61. Gab es noch andere Probleme oder Schwierigkeiten in bezug auf Ihre Sexualität oder in Ihrer Partnerschaft?

.....

.....

.....

.....

.....

Zusätzlich möchten wir Sie bitten uns noch ein paar Fragen bezüglich Ihrer Zufriedenheit mit der Therapie und der Betreuung zu beantworten.

01. Welche Schulnote würden Sie der Behandlung, der Durchführung und Betreuung geben ?

1 2 3 4 5 6

02. Was könnte geändert – verbessert werden, was hat Ihnen am besten zugesagt, was am wenigsten ?

.....
.....
.....
.....
.....

03. Wie würden Sie Ihren aktuellen Gesundheitszustand im Vergleich zu der Zeit vor der Bestrahlung beurteilen?

-3 2 -1 0 +1 +2 +3

schlechter **besser**

04. Würden Sie die Behandlung nochmals durchführen?

.....
.....

05. Würden Sie die Behandlung Ihrem besten Freund ebenfalls empfehlen?

.....
.....

06. Sollte Ihnen Ihr aktueller PSA Wert bekannt, tragen Sie Ihn bitte hier ein.

.....
.....

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Auswertung des LQ-Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des PSM

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Auswertung des EORTC QLQ-C30 und des PSM dargestellt. Bei den vierstufigen Fragen gibt es die Antwortmöglichkeiten 1 (überhaupt nicht), 2 (wenig), 3 (mäßig) und 4 (sehr). Dies betrifft die Fragen 1-28, 31-43, 46-47c, 48a+b und 53-58. Bei den siebenstufigen Fragen reicht die Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (ausgezeichnet). Dies betrifft die Fragen 29+30, 49 und 52. Zusatzfrage 01 ist eine sechsstufige Skala und entspricht den Schulnoten. Zusatzfrage 03 entspricht einer siebenstufigen Skala von -3 bis +3 zum Vergleich des prä- mit dem postoperativen Zustand. Bei den Fragen 44, 45, 59 und 60 ist der Patient angehalten die passende Anzahl anzukreuzen. Die Fragen 47d, 50, 51, 61 und die Zusatzfragen 02, 04, 05 und 06 sind als freie Textwahl gestaltet.

Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.
(QLQ - Quality of Life Questionnaire)

Frage 1

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	99	63,5	46	56,8	53	70,7
2	28	17,9	17	21,0	11	14,7
3	19	12,2	11	13,6	8	10,7
4	10	6,4	7	8,6	3	4,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 2

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	101	64,7	45	55,6	56	74,7
2	24	15,4	14	17,3	10	13,3
3	17	10,9	10	12,3	7	9,3
4	14	9,0	12	14,8	2	2,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 3

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	130	83,3	65	80,2	65	86,7
2	14	9,0	8	9,9	6	8,0
3	6	3,8	3	3,7	3	4,0
4	6	3,8	5	6,2	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 4

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	126	80,8	63	77,8	63	84,0
2	18	11,5	8	9,9	10	13,3
3	8	5,1	6	7,4	2	2,7
4	4	2,6	4	4,9	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 5

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	151	96,8	77	95,1	74	98,7
2	2	1,3	1	1,2	1	1,3
3	2	1,3	2	2,5	0	0,0
4	1	,6	1	1,2	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 6

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	117	75,0	59	72,8	58	77,3
2	27	17,3	13	16,0	14	18,7
3	7	4,5	4	4,9	3	4,0
4	5	3,2	5	6,2	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 7

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	117	75,000	59	72,840	58	77,333
2	25	16,026	11	13,580	14	18,667
3	8	5,128	5	6,173	3	4,000
4	6	3,846	6	7,407	0	0,000
Total	156	100,000	81	100,000	75	100,000

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.

Frage 8

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	83	53,2	42	51,9	41	54,7
2	39	25,0	19	23,5	20	26,7
3	27	17,3	13	16,0	14	18,7
4	7	4,5	7	8,6	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 9

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	124	79,5	67	82,7	57	76,0
2	18	11,5	5	6,2	13	17,3
3	11	7,1	6	7,4	5	6,7
4	3	1,9	3	3,7	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 10

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	93	59,6	48	59,3	45	60,0
2	41	26,3	16	19,8	25	33,3
3	19	12,2	15	18,5	4	5,3
4	3	1,9	2	2,5	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 11

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	99	63,5	49	60,5	50	66,7
2	35	22,4	17	21,0	18	24,0
3	16	10,3	12	14,8	4	5,3
4	6	3,8	3	3,7	3	4,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 12

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	122	78,2	62	76,5	60	80,0
2	18	11,5	8	9,9	10	13,3
3	12	7,7	8	9,9	4	5,3
4	4	2,6	3	3,7	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 13

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	148	94,9	76	93,8	72	96,0
2	4	2,6	2	2,5	2	2,7
3	4	2,6	3	3,7	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 14

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	145	92,9	74	91,4	71	94,7
2	8	5,1	4	4,9	4	5,3
3	3	1,9	3	3,7	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.

Frage 15

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	153	98,1	79	97,5	74	98,7
2	2	1,3	1	1,2	1	1,3
3	1	,6	1	1,2	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 16

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	125	80,1	63	77,8	62	82,7
2	21	13,5	13	16,0	8	10,7
3	9	5,8	5	6,2	4	5,3
4	1	,6	0	0,0	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 17

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	130	83,3	66	81,5	64	85,3
2	23	14,7	13	16,0	10	13,3
3	2	1,3	1	1,2	1	1,3
4	1	,6	1	1,2	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 18

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	103	66,0	53	65,4	50	66,7
2	29	18,6	15	18,5	14	18,7
3	21	13,5	11	13,6	10	13,3
4	3	1,9	2	2,5	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 19

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	131	84,0	69	85,2	62	82,7
2	15	9,6	4	4,9	11	14,7
3	6	3,8	5	6,2	1	1,3
4	4	2,6	3	3,7	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 20

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	113	72,4	57	70,4	56	74,7
2	27	17,3	13	16,0	14	18,7
3	13	8,3	10	12,3	3	4,0
4	3	1,9	1	1,2	2	2,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 21

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	119	76,3	61	75,3	58	77,3
2	28	17,9	14	17,3	14	18,7
3	8	5,1	6	7,4	2	2,7
4	1	,6	0	0,0	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.

Frage 22

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	105	67,3	54	66,7	51	68,0
2	24	15,4	10	12,3	14	18,7
3	23	14,7	16	19,8	7	9,3
4	4	2,6	1	1,2	3	4,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 23

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	121	77,6	66	81,5	55	73,3
2	28	17,9	13	16,0	15	20,0
3	5	3,2	2	2,5	3	4,0
4	2	1,3	0	0,0	2	2,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 24

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	122	78,2	60	74,1	62	82,7
2	22	14,1	13	16,0	9	12,0
3	7	4,5	5	6,2	2	2,7
4	5	3,2	3	3,7	2	2,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 25

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	73	46,8	38	46,9	35	46,7
2	51	32,7	25	30,9	26	34,7
3	28	17,9	16	19,8	12	16,0
4	4	2,6	2	2,5	2	2,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 26

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	111	71,2	62	76,5	49	65,3
2	25	16,0	7	8,6	18	24,0
3	13	8,3	8	9,9	5	6,7
4	7	4,5	4	4,9	3	4,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 27

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	125	80,1	66	81,5	59	78,7
2	20	12,8	9	11,1	11	14,7
3	10	6,4	5	6,2	5	6,7
4	1	,6	1	1,2	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 28

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	134	85,9	67	82,7	67	89,3
2	16	10,3	11	13,6	5	6,7
3	4	2,6	3	3,7	1	1,3
4	2	1,3	0	0,0	2	2,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.

Frage 29

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
2	3	1,9	3	3,7	0	0,0
3	9	5,8	6	7,4	3	4,0
4	25	16,0	15	18,5	10	13,3
5	51	32,7	27	33,3	24	32,0
6	56	35,9	26	32,1	30	40,0
7	12	7,7	4	4,9	8	10,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 30

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	1	,6	1	1,2	0	0,0
2	2	1,3	2	2,5	0	0,0
3	5	3,2	3	3,7	2	2,7
4	25	16,0	12	14,8	13	17,3
5	51	32,7	33	40,7	18	24,0
6	62	39,7	26	32,1	36	48,0
7	10	6,4	4	4,9	6	8,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 31

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	106	67,9	54	66,7	52	69,3
2	32	20,5	17	21,0	15	20,0
3	12	7,7	7	8,6	5	6,7
4	6	3,8	3	3,7	3	4,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 32

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	144	92,3	74	91,4	70	93,3
2	5	3,2	3	3,7	2	2,7
3	2	1,3	1	1,2	1	1,3
4	5	3,2	3	3,7	2	2,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 33

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	133	85,3	63	77,8	70	93,3
2	13	8,3	10	12,3	3	4,0
3	5	3,2	3	3,7	2	2,7
4	5	3,2	5	6,2	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 34

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	148	94,9	76	93,8	72	96,0
2	6	3,8	3	3,7	3	4,0
3	1	,6	1	1,2	0	0,0
4	1	,6	1	1,2	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.

Frage 35

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	126	80,8	64	79,0	62	82,7
2	19	12,2	13	16,0	6	8,0
3	9	5,8	3	3,7	6	8,0
4	2	1,3	1	1,2	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 36

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	103	66,0	61	75,3	42	56,0
2	32	20,5	11	13,6	21	28,0
3	14	9,0	5	6,2	9	12,0
4	7	4,5	4	4,9	3	4,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 37

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	148	94,9	75	92,6	73	97,3
2	2	1,3	1	1,2	1	1,3
3	6	3,8	5	6,2	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 38

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	124	79,5	70	86,4	54	72,0
2	18	11,5	6	7,4	12	16,0
3	11	7,1	4	4,9	7	9,3
4	3	1,9	1	1,2	2	2,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 39

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	126	80,8	73	90,1	53	70,7
2	17	10,9	4	4,9	13	17,3
3	9	5,8	3	3,7	6	8,0
4	4	2,6	1	1,2	3	4,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 40

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	30	19,2	16	19,8	14	18,7
2	30	19,2	11	13,6	19	25,3
3	21	13,5	10	12,3	11	14,7
4	75	48,1	44	54,3	31	41,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 41

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	139	89,7	73	90,1	66	89,2
2	11	7,1	5	6,2	6	8,1
3	3	1,9	2	2,5	1	1,4
4	2	1,3	1	1,2	1	1,4
Total	155	100,0	81	100,0	74	100,0

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.

Frage 42

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	132	85,2	71	87,7	61	82,4
2	11	7,1	4	4,9	7	9,5
3	6	3,9	2	2,5	4	5,4
4	6	3,9	4	4,9	2	2,7
Total	155	100,0	81	100,0	74	100,0

Frage 43

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	91	58,3	54	66,7	37	49,3
2	31	19,9	9	11,1	22	29,3
3	19	12,2	11	13,6	8	10,7
4	15	9,6	7	8,6	8	10,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 44

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
0	131	84,0	68	84,0	63	84,0
1 bis 2	16	10,3	7	8,6	9	12,0
3 bis 5	6	3,8	4	4,9	2	2,7
mehr als 5	3	1,9	2	2,5	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 45

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
0	147	94,2	76	93,8	71	94,7
1 bis 2	6	3,8	3	3,7	3	4,0
3 bis 5	3	1,9	2	2,5	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 46

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	146	93,6	75	92,6	71	94,7
2	7	4,5	3	3,7	4	5,3
3	3	1,9	3	3,7	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 47a

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	148	94,9	75	92,6	73	97,3
2	3	1,9	1	1,2	2	2,7
3	2	1,3	2	2,5	0	0,0
4	3	1,9	3	3,7	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 47b

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	130	83,3	68	84,0	62	82,7
2	17	10,9	10	12,3	7	9,3
3	8	5,1	3	3,7	5	6,7
4	1	,6	0	0,0	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.

Frage 47c

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	140	89,7	75	92,6	65	86,7
2	12	7,7	4	4,9	8	10,7
3	3	1,9	1	1,2	2	2,7
4	1	,6	1	1,2	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 47d

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	103	66,0	55	67,9	48	64,0
Arthrose	8	5,1	4	4,9	4	5,3
Bandscheibe, WS	1	,6	0	0,0	1	1,3
Bauch	1	,6	0	0,0	1	1,3
Blase, Darm	1	,6	1	1,2	0	0,0
Füße	5	3,2	2	2,5	3	4,0
Gelenke	1	,6	0	0,0	1	1,3
Hand	1	,6	1	1,2	0	0,0
Harnröhre	2	1,3	0	0,0	2	2,7
Hoden entfernt	1	,6	1	1,2	0	0,0
Hüfte	8	5,1	5	6,2	3	4,0
Knie	7	4,5	4	4,9	3	4,0
Leiste	1	,6	1	1,2	0	0,0
LWS	2	1,3	1	1,2	1	1,3
Phantomschmerzen	1	,6	0	0,0	1	1,3
Rücken	9	5,8	5	6,2	4	5,3
Schulterbereich	2	1,3	0	0,0	2	2,7
Tennisarm	1	,6	0	0,0	1	1,3
überall	1	,6	1	1,2	0	0,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 48a

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	120	76,9	61	75,3	59	78,7
2	22	14,1	10	12,3	12	16,0
3	10	6,4	7	8,6	3	4,0
4	4	2,6	3	3,7	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 48b

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
2	10	28,6	5	26,3	5	31,3
3	4	11,4	1	5,3	3	18,8
4	21	60,0	13	68,4	8	50,0
Total	35	100,0	19	100,0	16	100,0

Frage 49

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	47	30,3	27	33,8	20	26,7
2	49	31,6	25	31,3	24	32,0
3	22	14,2	11	13,8	11	14,7
4	16	10,3	8	10,0	8	10,7
5	16	10,3	6	7,5	10	13,3
6	5	3,2	3	3,8	2	2,7
Total	155	100,0	80	100,0	75	100,0

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.

Frage 50

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
Diagnose Krebs	14	9,0	3	3,7	11	14,7
häufiges Wasserlassen	9	5,8	3	3,7	6	8,0
Hormontherapie	6	3,8	4	4,9	2	2,7
k.A.	114	73,1	66	81,5	48	64,0
Nebenwirkungen	11	7,1	4	4,9	7	9,3
Sexualleben	2	1,3	1	1,2	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 51

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
ärztl. Unterstützung	4	2,6	1	1,2	3	4,0
Familie	13	8,3	4	4,9	9	12,0
k.A.	137	87,8	75	92,6	62	82,7
Sport	2	1,3	1	1,2	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 52

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
2	5	3,2	5	6,2	0	0,0
3	2	1,3	1	1,2	1	1,3
4	10	6,4	8	9,9	2	2,7
5	32	20,5	19	23,5	13	17,3
6	66	42,3	29	35,8	37	49,3
7	41	26,3	19	23,5	22	29,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 53

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	125	80,1	68	84,0	57	76,0
2	16	10,3	6	7,4	10	13,3
3	9	5,8	4	4,9	5	6,7
4	6	3,8	3	3,7	3	4,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 54

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	37	23,7	26	32,1	11	14,7
2	34	21,8	14	17,3	20	26,7
3	25	16,0	4	4,9	21	28,0
4	60	38,5	37	45,7	23	30,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 55

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	24	15,4	15	18,5	9	12,0
2	23	14,7	12	14,8	11	14,7
3	21	13,5	4	4,9	17	22,7
4	88	56,4	50	61,7	38	50,7
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.

Frage 56

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	32	20,5	17	21,0	15	20,0
2	25	16,0	12	14,8	13	17,3
3	24	15,4	7	8,6	17	22,7
4	75	48,1	45	55,6	30	40,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 57

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	28	17,9	14	17,3	14	18,7
2	31	19,9	13	16,0	18	24,0
3	30	19,2	9	11,1	21	28,0
4	67	42,9	45	55,6	22	29,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 58

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	132	84,6	70	86,4	62	82,7
2	14	9,0	6	7,4	8	10,7
3	7	4,5	5	6,2	2	2,7
4	3	1,9	0	0,0	3	4,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 59

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
0	110	70,5	57	70,4	53	70,7
1 bis 2	41	26,3	20	24,7	21	28,0
3 bis 5	5	3,2	4	4,9	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Frage 60

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
deutlich schlechter	22	12,1	5	4,9	17	21,3
etwas schlechter	34	18,7	19	18,6	15	18,8
trifft auf mich nicht zu	119	65,4	76	74,5	43	53,8
unverändert	7	3,8	2	2,0	5	6,3
Total	182	100,0	102	100,0	80	100,0

Frage 61

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
k.A.	156	100,0	81	100,0	75	100,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Zusatzfrage 01

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
1	74	47,4	45	55,6	29	38,7
1 bis 2	8	5,1	5	6,2	3	4,0
2	67	42,9	28	34,6	39	52,0
3	5	3,2	2	2,5	3	4,0
3 bis 4	1	,6	1	1,2	0	0,0
4	1	,6	0	0,0	1	1,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Fortsetzung

Fortsetzung Tabelle 16: Auswertung des QLQ-C30, geordnet nach Fragen.

Zusatzfrage 02

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
gute Betreuung	5	3,2	2	2,4	3	4,0
k.A.	136	86,6	70	85,4	66	88,0
Nachsorge schlecht	8	5,1	7	8,5	1	1,3
Zeitaufwand	8	5,1	3	3,7	5	6,7
Total	157	100,0	82	100,0	75	100,0

Zusatzfrage 03

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
-3	3	1,9	2	2,5	1	1,3
-2	3	1,9	2	2,5	1	1,3
-1	19	12,2	9	11,1	10	13,3
0	89	57,1	50	61,7	39	52,0
1	16	10,3	6	7,4	10	13,3
2	15	9,6	7	8,6	8	10,7
3	11	7,1	5	6,2	6	8,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Zusatzfrage 04

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
ja	144	92,3	78	96,3	66	88,0
k.A.	3	1,9	1	1,2	2	2,7
nein	9	5,8	2	2,5	7	9,3
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Zusatzfrage 05

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
ja	149	95,5	77	95,1	72	96,0
k.A.	2	1,3	2	2,5	0	0,0
nein	5	3,2	2	2,5	3	4,0
Total	156	100,0	81	100,0	75	100,0

Zusatzfrage 06

	Total Anzahl	Total Prozent	Kontrollgruppe Anzahl	Kontrollgruppe Prozent	Testgruppe Anzahl	Testgruppe Prozent
< 0,01	14	10,8	12	20,3	2	2,8
< 0,05	19	14,6	10	16,9	9	12,7
< 0,1	22	16,9	8	13,6	14	19,7
< 0,2	20	15,4	9	15,3	11	15,5
< 0,3	26	20,0	8	13,6	18	25,4
< 0,4	6	4,6	2	3,4	4	5,6
< 0,5	5	3,8	2	3,4	3	4,2
< 1	9	6,9	3	5,1	6	8,5
< 2	5	3,8	2	3,4	3	4,2
< 3	2	1,5	1	1,7	1	1,4
> 4	2	1,5	2	3,4	0	0,0
Total	130	100,0	59	100,0	71	100,0

2 IPSS-Fragebogen

Fragebogen zur Ermittlung des IPSS

Eine Prostataerkrankung kann sich durch typische Anzeichen bemerkbar machen. Dieser Selbstcheck zeigt Ihnen, ob es für Sie ratsam ist, zum Arzt zu gehen.

Alle Angaben beziehen sich auf die letzten 4 Wochen		**Niemals**	**Seltener als in einem von fünf Fällen**	**Seltener als in der Hälfte der Fälle**	**Ungefähr in der Hälfte der Fälle**	**In mehr als der Hälfte der Fälle**	**Fast immer**
1.	Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	0	1	2	3	4	5
2.	Wie oft mussten Sie innerhalb von 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	0	1	2	3	4	5
3.	Wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und wieder neu beginnen (Harnstottern)?	0	1	2	3	4	5
4.	Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	0	1	2	3	4	5
5.	Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	0	1	2	3	4	5
6.	Wie oft mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	0	1	2	3	4	5
7.	Wie oft sind Sie im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? (Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen.)	0	1	2	3	4	5
Gesamtsymptomen-Score IPSS =							

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Wiegel danke ich für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas.

Herrn Dr. Messer danke ich für die fachliche Beratung und die Bereitstellung spezifischer Daten.

Meiner Familie danke ich für die Unterstützung und Motivation während des Studiums und der Anfertigung meiner Dissertation.