

**Universitätsklinikum Ulm**  
**Klinik für Strahlentherapie und Radioonkologie**  
**Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Thomas Wiegel**

**Lokale Kontrolle und Lebensqualität nach normdosierter Low Dose Rate-  
Brachytherapie des Prostatakarzinoms**

**Dissertation**  
**zur Erlangung des Doktorgrades**  
**der Medizin**  
**der Medizinischen Fakultät**  
**der Universität Ulm**

**von**  
**Stephanie Carolin Hübner**  
**geboren in Stuttgart**  
**2008**

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

1.Berichterstatter: Prof. T. Wiegel

2.Berichterstatter: PD R. Küfer

Tag der Promotion: 18.12.2008

**Für meine Eltern**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
1.1. Das Prostatakarzinom .....	1
1.1.1. Epidemiologie .....	1
1.1.2. Ätiologie und Pathogenese.....	3
1.1.3. Anatomie und Histologie.....	6
1.1.4. Klassifikationen.....	6
1.1.5. Metastasierungsverhalten.....	10
1.1.6. Diagnostik und Früherkennung.....	11
1.1.7. Therapie und Prognose .....	17
1.2. Fragestellung der Studie .....	22
<b>2. Material und Methodik.....</b>	<b>23</b>
2.1. Studienaufbau .....	23
2.2. Patientenkollektiv .....	24
2.3. Erfasste Variablen.....	27
2.4. Methodik der interstitiellen Brachytherapie.....	28
2.4.1. Einteilung und Wirkprinzip .....	28
2.4.2. Patientenselektion .....	28
2.4.3. Vorbereitung der Seed-Implantation.....	29
2.4.4. Planung .....	29
2.4.5. Aufbau und Verteilung der Seeds.....	30
2.4.6. Implantationsdurchführung .....	30
2.4.7. Nachplanung .....	31
2.4.8. Dosimetrische Parameter .....	31
2.5. Statistische Methoden .....	32
2.5.1. Datengrundlage .....	32
2.5.2. Aufgabenstellung .....	33
2.5.3. Lösungsansatz .....	33
2.6. Methodik zur Erfassung der Lebensqualität .....	39
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>40</b>
3.1. Deskriptive Darstellung der Daten für alle Variablen.....	40
3.2. Darstellung der PSA-Werte nach T-Stadium.....	42
3.3. Darstellung der klinisch manifesten Rezidive nach T-Stadium.....	45

3.4. Darstellung der Todesfälle nach T-Stadium .....	47
3.5. Überlebenszeitanalyse für PSA-anstiegsfreies, lokalrezidivfreies und krankheitsfreies Überleben, sowie für das Gesamtüberleben. Unter- suchung des Einflusses des T-Stadiums auf diese Überlebenszeiten .....	49
3.5.1. Abbildungen.....	49
3.5.2. Vergleich der T-Stadien hinsichtlich des Überlebens.....	53
3.6. Lebensqualität.....	60
3.6.1. Allgemeines .....	60
3.6.2. Urethrale Nebenwirkungen .....	61
3.6.3. Erektile Dysfunktion .....	63
3.6.4. Sonstige Nebenwirkungen.....	64
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>67</b>
4.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	67
4.1.1. Altersverteilung.....	67
4.1.2. Staging .....	68
4.2. PSA- Werte nach T-Stadium .....	69
4.2.1. PSA-Anstieg / biochemisches Rezidiv .....	69
4.2.2. Allgemeine Ergebnisse .....	70
4.2.3. PSA-anstiegsfreies Überleben.....	72
4.3. klinisch manifeste Rezidive nach T- Stadium .....	75
4.3.1. Allgemeine Ergebnisse .....	75
4.3.2. Lokalrezidivfreies Überleben .....	76
4.4. Todesfälle nach T- Stadium .....	77
4.4.1. Allgemeine Ergebnisse .....	77
4.4.2. Gesamtüberleben .....	79
4.5. Krankheitsfreies Überleben .....	81
4.6. Lebensqualität.....	82
4.6.1. Urethrale Nebenwirkungen .....	82
4.6.2. Erektile Dysfunktion.....	83
4.6.3. Sonstige Nebenwirkungen.....	84
4.7. Schlussfolgerung.....	86
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>88</b>
<b>6. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>90</b>
<b>Anhänge .....</b>	<b>100</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AnzEintr	Anzahl Eintritt, Anzahl der noch unter Beobachtung stehenden Fälle
AnzGest	Anzahl Gestorben
AnzZens	Anzahl Zensiert
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
bNED	biochemical no evidence of disease, biochemische Rezidivfreiheit
BPH	benigne Prostatahyperplasie
Brachy	Brachytherapie
BRT	Brachytherapie
BWS	Brustwirbelsäule
CT	Computer Tomographie
DRU	digital-rektale Untersuchung
EBRT	external body radiotherapy
ELISA	enzyme-linked immuno sorbent assay, Enzym-Immunassay
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FG	Freiheitsgrad
fPSA	freies prostataspezifisches Antigen
GLOBOCAN	Cancer Incidence and Mortality Worldwide
Gült.N	Anzahl der gültigen Werte
HDR	High Dose Rate
HGPIN	high-grade prostatic intraepithelial neoplasia
iPSA	initiales prostataspezifisches Antigen
IPSS	Internationaler Prostata Symptomen Score
Kum%Sr	Kumulierter Anteil der Überlebenden
LAE	Lymphadenektomie
LDR	Low Dose Rate
Lfd Nr	Laufende Nummer
LH	Lutenisierungshormon
LHRH	Luteinising hormone-releasing hormone
LK	Lymphknoten
LWS	Lendenwirbelsäule

M	Merkmal
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
Nadir	tiefster PSA-Wert nach einer Therapie
OP	Operation
PCA	Prostatakarzinom
PET	Positronen Emissions Tomographie
PSA	prostataspezifisches Antigen
QLQ	Quality of Life Questionnaires
RKI	Robert Koch Institut
Rpx	radikale Prostatektomie
S	Summe
SZINTI	Szintigraphie
TNM	Tumorklassifikation für Adenokarzinome der Prostata von 1997
T	Tumor
N	Lymphknoten
M	Metastasen
TRUS	Transrektaler Ultraschall
T-Stadium	Tumor-Stadium
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULDR	Ultra low dose rate
US	Ultraschall

## **1. Einleitung**

### **1.1. Das Prostatakarzinom**

#### **1.1.1. Epidemiologie**

Unter den malignen Neoplasien steht das Karzinom der Prostata auf Platz eins in der männlichen Bevölkerung. So ist die Prostata mit 22,3% die häufigste Lokalisation bösartiger Neubildungen. Die stetige Inzidenz ist in Deutschland seit Ende der 1980er Jahre zu beobachten und beinhaltet ca. 48.650 Neuerkrankungen pro Jahr. Dieser Anstieg kann hauptsächlich auf neue Diagnosemöglichkeiten, wie z. B. die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA), und die zunehmende Lebenserwartung zurückgeführt werden. Des Weiteren wird eine große Anzahl klinisch inapparenter, latenter Tumoren erst nach dem Tode im Rahmen von Obduktionsserien insbesondere bei älteren Männern etwa ab dem 70. Lebensjahr als Zufallsbefund nachgewiesen. Dies belegt eine Studie an 600 Männern in Detroit, bei denen die latente Prostatakarzinomrate in der 3ten, 5ten und 8ten Lebensdekade 30%, 50% und 75% betrug (23).

Nach Angaben des Statistischen Bundesamtes Deutschland sind im Jahr 2004 insgesamt 11.135 Patienten am Prostatakarzinom (PCA) verstorben (60). Somit steht das PCA im Rahmen der tumorbedingten Mortalität des Mannes an zweiter Stelle, wobei jedoch ein Rückgang in den letzten Jahren zu verzeichnen ist (10). Die Sterberate verzeichnet seit den frühen 1970er Jahren bis Mitte der 1990er Jahre einen leichten Anstieg, auf den ein ebenso geringfügiger Rückgang bis auf das Anfangsniveau folgt (21, 50). Es ist anzunehmen, dass diese Abnahme durch bessere Therapieverfahren und eine verbesserte Früherkennung (Bestimmung des PSA) erzielt wurde (s. Abb. 1; S. 2).



Fälle pro 100.000

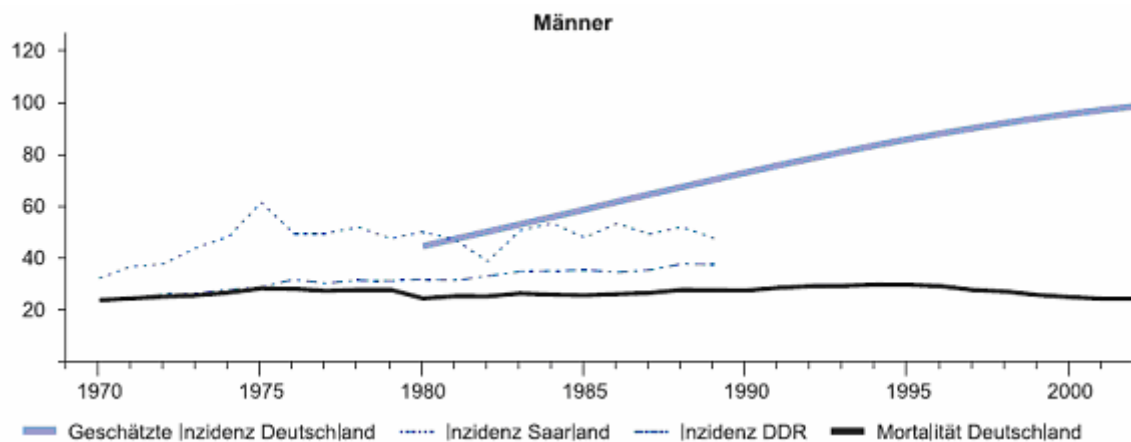


Abbildung 1: Altersstandardisierte Inzidenz und Mortalität in Deutschland, 1970-2002, Fälle pro 100.000 (Europastandardbevölkerung)  
Quelle: RKI-Schätzung für Deutschland 2002

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnose liegt bei 71,4 Jahren und das durchschnittliche Sterbealter bei 78 Jahren (10). Erkrankungen vor dem 50. Lebensjahr sind extrem selten.

Die Fünf-Jahres-Überlebensrate liegt bei ca. 82%, die auf die langsam voranschreitende Verlaufsform, bei den überwiegend älteren Männern zurückzuführen ist. Abzugrenzen sind die in jüngeren Altersgruppen diagnostizierten Karzinome, die ein ungleich höheres Aggressivitäts- und Metastasierungspotential aufweisen.

Im EU-Vergleich rangiert Deutschland bezüglich der Inzidenzraten für Prostatakarzinome auf Platz fünf. An erster Stelle finden sich Schweden und Finnland, die niedrigsten Raten dokumentieren Griechenland, Polen und Lettland (21). Dies verdeutlicht folgende Abbildung 2.

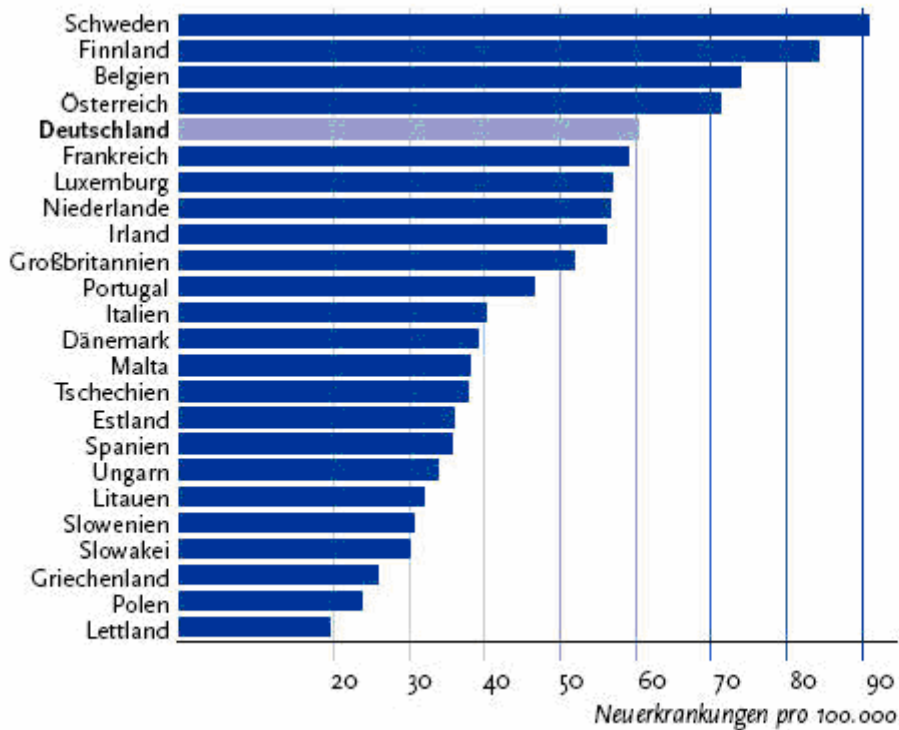


Abbildung 2: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten in der Europäischen Union 2002  
Neuerkrankungen pro 100.000 (Weltstandard)

Quelle: GLOBOCAN-Schätzung 2002, RKI-Schätzung für Deutschland 2002

Weltweit weist der gesamtasiatische Raum die niedrigsten Neuerkrankungsraten (1,9/100.000) und auch Mortalitätsraten (1-5/100.000) auf. Demgegenüber stehen die Inzidenzen von Nordamerika mit 137/100.000/Jahr, und auch die höchsten Mortalitätsraten werden mit 10-35/100.000 in der USA und in Nordwesteuropa angegeben (22). Für Deutschland wird eine Mortalitätsrate von ca. 25/100.000 angegeben. Vergleiche hierzu Abbildung 1 (S. 2).

### 1.1.2. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des Prostatakarzinoms ist weiterhin ungeklärt. Da es sich hierbei um ein multifaktorielles Geschehen handelt, ist davon auszugehen, dass verschiedene genetische, exogene und endogene Faktoren zusammenwirken und sich gegenseitig beeinflussen.

## Genetische Faktoren

Ein 2-3fach erhöhtes Risiko an einem hereditären Prostatakarzinom zu erkranken besteht bei Angehörigen eines betroffenen Verwandten ersten Grades (Vater oder Bruder). Das Risiko erhöht sich um das fünffache bei Erkrankung von Vater und Bruder zugleich. Demzufolge steigen die relativen Risiken mit zunehmender Zahl der Betroffenen bzw. abnehmendem Erkrankungsalter. Jedoch ist diese familiäre Häufung bei nur ca. 10% aller Prostatakarzinome vorzufinden (10). Das sporadische Auftreten des Prostatakarzinoms ist die Regel. In Familien mit bestehender erblicher Disposition zeigten zahlreiche Untersuchungen, dass die Mutation von einigen Genen (HPC1, PCAP, CAPB, HPCX und HPC2) auf bestimmten Chromosomenabschnitten bei der Entstehung des PCA eine Rolle spielen kann. Die molekulare Entschlüsselung dieser Gene liegt bisher jedoch noch nicht vor, und somit steht ein Gentest zum Nachweis einer Veranlagung für ein PCA derzeit nicht zur Verfügung.

## Exogene Faktoren

Des Weiteren spielen diätetische und ethnographische Ursachen als mögliche Faktoren der Karzinomentstehung eine Rolle.

- Länder, die einen höheren Verbrauch an gesättigten Fettsäuren aufweisen, zeigen eine höhere Karzinominzidenz als solche, in denen der Konsum an mehrfach ungesättigten Fettsäuren überwiegt (40). Erhöhte Fettsäuren produzieren vermehrt Androgene, die an der Pathogenese beteiligt sein können.
- Als Weiteres zeigen Antioxidantien prophylaktischen Wert. Da die maligne Entartung durch oxidativen Stress gefördert wird, gelten Lycopin, Retinoide und Carotinoide als chemopräventiv. Auch Phytoöstrogene (Lignane, Flavone, Isoflavone), die vor allem in Obst und Gemüse nachweisbar sind, haben antioxidative Wirkung. Regionen mit diesen Ernährungsgewohnheiten, wie z. B. Fernost, bestätigen dies durch eine vergleichbar niedrige Prostatakarzinominzidenz.

- Sogenannte Migrationsstudien konnten nachweisen, dass sich Einwanderer in die USA, aus Japan oder China, zunehmend im Vergleich zu ihrem Herkunftsland höheren Inzidenzraten angleichen. Bereits in der dritten Generation wiesen sie das gleiche Risiko für die Entstehung eines Prostatakarzinoms auf wie die übrigen Amerikaner. Es ist anzunehmen, dass die veränderten Lebensbedingungen, Umweltfaktoren und Essgewohnheiten hier eine entscheidende Rolle spielen (13,59).
- Des Weiteren liegt die Erkrankungsrate bei Männern afrikanischen Ursprungs wesentlich höher als bei Weißen oder Asiaten (33).

### Endogene Faktoren

- An Prostatakrebs erkranken Männer in aller Regel erst in höherem Alter (s. Kapitel 1.1.1.). Durch die zunehmende Dauer des Einwirkens krebsfördernder Einflüsse im Laufe des Lebens und die Abnahme der Reparaturfähigkeit des menschlichen Organismus, stellt das Alter den entscheidenden endogenen Risikofaktor dar.
- Das männliche Geschlechtshormon Testosteron ist für die Funktion und das Wachstum der Prostata notwendig. Da es aber auch das Wachstum von Prostatakrebszellen und Metastasen fördert, ist es ein Risikofaktor bei bereits bestehender Erkrankung. Darauf basiert die Behandlung durch Testosteronentzug.
- Mögliche Risikofaktoren wie Vasektomie, erhöhte Cadmium- und Zinkexposition, Herbizide, Tabakkonsum und Bewegungsmangel werden diskutiert, konnten jedoch bisher nicht eindeutig in Studien belegt werden. Auch zeigten viele Studien keinen Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und Prostatakrebs. Lediglich eine Publikation von Hayes und Mitarbeitern des National Cancer Instituts wies 1996 eine Korrelation zwischen deutlich gesteigertem Alkoholabusus und erhöhtem Prostatakrebsrisiko nach (25).

### **1.1.3. Anatomie und Histologie**

Die kastaniengroße Prostata ist ein exokrines Organ und die größte der akzessorischen Drüsen. Sie besteht aus etwa 40 tubuloalveolären Einzeldrüsen, deren Sekret in etwa 15-30 Ausführungsgängen zur Pars prostatica der Urethra geleitet wird. Die Drüsen besitzen ein zwei- bis mehrreihiges Zylinderepithel und sind unterschiedlich hoch. Die aktiven Drüsen sind hochprismatisch und die malignen Drüsen weisen ein einschichtiges, kubisches Epithel mit fehlender Basalmembran auf. Nach pathologisch, topographischen Gesichtspunkten wird das Drüsengewebe in drei Regionen eingeteilt, die schalenartig um die Harnröhre angeordnet sind: die periurethrale Mantelzone, die zentrale Zone (Innenzone) und die periphere Zone (Außenzone). Die meisten Prostatakarzinome haben ihren Ausgangspunkt in den dorsolateralen, peripheren Anteilen des Organs (95%) und wachsen erst sekundär in das Zentrum vor (69). Die benigne prostatistische Hyperplasie (BPH) findet sich dagegen fast ausschließlich in der zentralen Zone der Prostata.

Die häufigste Tumorform aller Prostatakarzinome gehört zum Typus des Adenokarzinoms (über 95%), welches epithelialen Ursprungs ist und sich weiter in ein azinäres, duktales und muzinöses Adenokarzinom differenzieren lässt (69).

Transitionalzell- und Plattenepithelzellkarzinome sind selten und stellen wie der neuroendokrine Tumor und das kleinzellige anaplastische Karzinom Raritäten dar.

### **1.1.4. Klassifikationen**

Vor der Behandlungsplanung müssen die biologischen Eigenschaften und somit der Malignitätsgrad und die Ausbreitung des Tumors ermittelt werden. Zur Erfassung stehen zahlreiche Graduierungssysteme zur Verfügung, wobei der Gleason Grad aufgrund seiner internationalen Verbreitung und Akzeptanz immer mehr an Bedeutung gewinnt. Er gilt als einer der wichtigsten Prognosefaktoren beim Prostatakarzinom und beinhaltet alle für die Therapieentscheidung maßgeblich relevanten Parameter.

Nachfolgend ist die Stadieneinteilung des PCA unter Zuhilfenahme der TNM-Klassifikation, die vorwiegend im anglo-amerikanischen Bereich häufig verwendete Jewett-Klassifikation und der Gleason-Score aufgelistet.

Tab. 1 : TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms entsprechend dem New American Joint Committee on Cancer und der Union Internationale Contre le Cancer  
T=Tumor; N=Lymphknoten; M=Metastasen

<b>Stadieneinteilung</b>	
<b>T</b>	Primärtumor
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
	<b>T1a</b> zufälliger histologischer Befund in weniger als 5% des resezierten Gewebes
	<b>T1b</b> zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des resezierten Gewebes
	<b>T1c</b> Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wegen PSA-Erhöhung)
<b>T2</b>	Tumor ist auf Prostata begrenzt
	<b>T2a</b> Tumor befällt die Hälfte eines Lappens oder weniger
	<b>T2b</b> Tumor befällt mehr als die Hälfte eines Lappens
	<b>T2c</b> Tumor in beiden Lappen
<b>T3</b>	Tumor durchbricht die Kapsel
	<b>T3a</b> Extrakapsuläre Ausbreitung
	<b>T3b</b> Samenblase(n) infiltriert
<b>T4</b>	Tumor ist fixiert oder infiltriert andere Strukturen

Fortsetzung

Fortsetzung Tab. 1

<b>N</b>	Regionäre Lymphknoten	
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	
<b>N1</b>	Regionären Lymphknotenmetastasen	
<b>M</b>	Fernmetastasen	
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden	
<b>M0</b>	Keine Metastasen	
<b>M1</b>	Fernmetastasen	
	<b>M1a</b>	nichtregionäre Lymphknoten
	<b>M1b</b>	Knochen
	<b>M1c</b>	andere Lokalisation

Tab. 2 : Klassifikation nach Whitmore-Jewett

OP= Operation; BPH= benigne Prostatahyperplasie

<b>Stadieneinteilung</b>	
<b>A</b>	Tumor nicht tastbar, entdeckt bei OP, BPH oder Screening
<b>B</b>	Tastbarer auf die Prostata begrenzter Tumor
<b>C</b>	Tumor jenseits der Prostatakapsel
<b>D</b>	Metastase

## Differenzierungsgrad mittels Gleason-Score und Grading

Tab. 3 : Übersicht über die Histologischen Klassifizierungen nach Gleason-Score und Grading

Differenzierungsgrad	Gleason-Score	Grading
hoch differenziert	2-4	I
mäßig differenziert	5-6	II
mäßig bis niederdifferenziert	7	II-III
niederdifferenziert	8-10	III

Beide Klassifizierungsmerkmale beschreiben das biologische Verhalten des Tumors anhand seines Zellbildes. Ähnelt das Gewebe dem Ursprungsorgan ist der Tumor differenziert und wird mit GI klassifiziert. Bei Einstufung in GIII liegen die niederdifferenzierten Formen vor. Beim Gleason-Score werden dem Prostatagewebe Zahlen von 1-5 zugeordnet, die umso höher sind, je geringer die Differenzierung ist. Den Gewebetyp und somit die Prognose wird durch zwei Zahlen in Kombination bestimmt, die den häufigsten und zweithäufigsten PCA-Gewebetyp angeben (6).



### 1.1.5. Metastasierungsverhalten

Die häufigsten Metastasen des Prostatakarzinoms finden sich in 70% der Fälle in den Knochen und den Lymphknoten (22). Weitere weitaus seltenere Lokalisationen sind z. B. Lunge, Leber, Harnblase, Nebenniere oder Hoden (1,54,66).

Die Metastasenbildung erfolgt lymphogen, hämatogen oder per continuitatem.

Die Wahrscheinlichkeit für eine stattgefundene Lymphknotenmetastasierung korreliert mit verschiedenen Parametern, wie z. B. der klinisch bestimmten lokalen Tumorausdehnung, dem histologischen Differenzierungsgrad, dem Gleason-Score, dem PSA-Wert, sowie der perineuralen Tumorinvasion (48,51,61). Patienten mit einem Serum-PSA-Wert von  $<20$  ng/ml, einem klinischen Tumorstadium  $\leq T2a$  und einem Gleason-Score  $\leq 6$  weisen somit ein  $<10\%$ iges Risiko bezüglich des lokoregionären Lymphknotenbefalls auf. Bei Abweichungen ist eine invasive Erfassung des Lymphknotenstatus mit Hilfe einer offenen oder laparoskopischen pelvinen Lymphadenektomie angezeigt. Die lymphogene Metastasierung erfolgt primär zu den iliakalen und obturatorischen Lymphknoten, später zu retroperitonealen, extrapelvinen Lymphknotengruppen, wobei der nicht-regionäre Lymphknotenbefall mit dem Ausmaß der Erkrankung korreliert (47).

Per continuitatem werden nach Überschreiten der Kapsel Samenblasen und Blasenboden infiltriert. Die Kapsel stellt für die Ausbreitungsrichtung nach peripher, die sich dem primären Verlauf nach zentral anschließt, eine gewisse Barriere dar. Dennoch ist eine Infiltration der Harnleiter nicht gänzlich auszuschließen.

Die hämatogenen Fernmetastasen lokalisieren v. a. das Skelettsystem (85%) in Form von osteoplastischen Metastasen. Der Häufigkeit nach werden Lendenwirbelsäule (LWS), Femur, Becken, Brustwirbelsäule (BWS) und Rippen befallen. Lunge und Leber sind meist erst im Spätstadium betroffen (65).

### 1.1.6. Diagnostik und Früherkennung

Das Ziel einer Früherkennung besteht darin, die klinisch relevanten Prostatakarzinome möglichst früh, in einem noch organbegrenzten Stadium zu diagnostizieren und einer kurativen Behandlung zuzuführen. Je früher die Krankheit erkannt wird, desto bessere Heilungsaussichten bestehen. Allein die Früherkennung ist somit für den weiteren Krankheitsverlauf entscheidend, da fortgeschrittene Karzinome nicht heilbar sind. In Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium ist die Symptomatik unterschiedlich. Ist das Karzinom noch auf die Prostata beschränkt, treten meist keine typischen Frühsymptome auf, da die Neoplasien in aller Regel peripher entstehen, schmerzlos sind und keine Miktionsbeschwerden hervorrufen. Erst relativ spät im Verlauf der Erkrankung treten folgende Beschwerden auf:

- Blasenentleerungsstörungen, die bei der benignen Prostatahyperplasie (BPH) häufig sind, treten erst mit Infiltration der zentral gelegenen periurethralen Organanteile auf
- Schmerzen beim Wasserlassen
- Hämospemie und Hämaturie
- Impotenz
- Rheumatische Beschwerden und lokale oder diffuse Knochenschmerzen, die bevorzugt im Bereich des Beckens und der LWS auftreten, lassen auf ein bereits metastasiertes Prostatakarzinom schließen
- Ödeme der Beine oder des Scrotums durch pelvinen Lymphknotenbefall
- Allgemeine Tumorzeichen wie Anämie oder Kachexie folgen in sehr weit fortgeschrittenen Stadien

Im Rahmen der Früherkennung stehen dem Arzt neben der Bestimmung des prostata-spezifischen Antigens (PSA) die digital-rektale Untersuchung (DRU) und der transrektale Ultraschall (TRUS) zur Verfügung.

Die digital-rektale Untersuchung kann jeder Mann ab dem 50. Lebensjahr, bei familiärer Vorbelastung bereits ab 45 Jahren, im Rahmen der gesetzlichen Krebsvorsorgeuntersuchung einmal im Jahr in Anspruch nehmen. Nach einer Untersuchung von Spigelman (1986) sind nur Tumore mit einer Mindestgröße von 7 mm, die sich in den dorsal und lateral gelegenen Drüsenabschnitten befinden, palpabel (10). Nur 2-5% der Karzinome werden durch einen rektalen Tastbefund diagnostiziert (17). Ein negativer Tastbefund schließt somit ein Prostatakarzinom keinesfalls aus. Trotz allem sollte auf die DRU nicht verzichtet, sondern mit einer jährlichen PSA-Bestimmung kombiniert werden, um die Tumore mit einem PSA-Wert unterhalb des kritischen Grenzwertes von 4 ng/ml erfassen zu können.

Auch die alleinige Untersuchung mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls ist für die bildgebende Primärdiagnostik von Prostatakarzinomen mit der derzeitigen Bildauflösung für die eigentliche Früherkennung ungeeignet. Erklärbar ist dies durch die niedrige Spezifität (40-63%) und die Tatsache, dass sich Prostatakarzinome in verschiedenen Echomustern (echoarm, echogleich, echoreich) zeigen können. Prostatakarzinome stellen sich im TRUS meist echoarm dar (75%), wobei auch normales Prostatagewebe, entzündliche, atrophische und hyperplastische Veränderungen Echoarmut hervorrufen können. (10, 45). Somit wird nur in ca. ein Drittel der Fälle ein Karzinom der Prostata histologisch bestätigt (10), echogleiche (25%) und selten auch echoreiche Karzinome (1,3%) werden in der Literatur beschrieben (20, 45). Fest etablieren konnte sich jedoch der TRUS in Form einer ultraschallgesteuerten Biopsie zur Sicherung der Diagnose. Auch in Kombination mehrerer Untersuchungsansätze z. B. in Ergänzung zur positiven DRU ist der TRUS in der Lage die Karzinomdetektionsrate um mehr als 50% zu steigern (24, 43).

Eine effektivere Früherkennung wurde durch die seit 1986 eingeführte PSA-Bestimmung im Rahmen eines Bluttests ermöglicht. Dieser Untersuchungsansatz ist derzeit durch die höchste Spezifität bzw. Sensitivität charakterisiert, und löste die alleinige digitale Untersuchung ab. Das PSA ist eine Glykoprotein-Serin-Protease mit einem Molekulargewicht von 28.430 Dalton, die im Serum in verschiedenen molekularen Subfraktionen vorliegt. Es wird in den Epithelzellen der Prostata produziert und ist ein organspezifischer, kein reiner Tumormarker der Prostata. Der PSA-Wert diagnostiziert somit nicht zwingend das Prostatakarzinom an sich, sondern stellt die Indikation zur Biopsie. PSA findet sich seiner Hauptaufgabe der Verflüssigung des seminalen Koagulums entsprechend in hohen Konzentrationen in der Samenflüssigkeit (bis zu 3 mg/ml). In geringen Mengen (bis zu 4 ng/ml) tritt es auch ins Serum über und kann dort, hauptsächlich mit ELISA-Methoden, in gebundener und enzymatisch inaktiver, freier Form (fPSA) getrennt nachgewiesen werden. Falsch positive PSA-Werte zeigen sich z.B. bei der benignen Prostatahyperplasie, Prostatitiden, Prostatainfarkt, körperliche Anstrengung oder Druck auf die Prostata, wie etwa beim Fahrradfahren oder beim Geschlechtsverkehr. Deshalb sind entzündliche, mechanische und auch medikamentöse Einflussfaktoren vor jeder PSA-Bestimmung abzuklären. Nach Stamey ist in der Regel der PSA-Wert beim PCA (3 ng/ml) höher als bei gutartigen Veränderungen (0,3 ng/ml). Um zwischen benignen Erkrankungen und Malignität bestmöglich zu unterscheiden, wurde in den meisten Testverfahren ein kritischer Grenzwert von 4 ng/ml festgelegt. Werte unter diesem Schwellenwert gelten als normal, schließen aber ein Prostatakarzinom mit ca. 10% nicht aus. Werte zwischen 4 und 10 ng/ml beinhalten ein Überlappen von benignen und malignen Veränderungen und definieren eine gewisse diagnostische Grauzone. In diesem Bereich steigt die Häufigkeit des PCA auf 25% an. Bei PSA-Werten über 10 mg/ml liegt der positive Vorhersagewert bei 50-60% (10, 17, 45, 65). Da durch die PSA-basierte Früherkennung auch Tumore die bislang rückblickend keiner Therapie bedurft haben aufgedeckt werden, ergibt sich nun die Schwierigkeit, solche von behandlungsbedürftigen Karzinomen zu differenzieren, um einer unnötigen Behandlung und deren psychischen Folgen für den Patienten vorzubeugen. Modifikationen der Serum-PSA-Bestimmung wie z. B. die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit, das volumenkorrelierte PSA, und die Ratio freies / Gesamt-PSA

stellen Möglichkeiten dar, die Spezifität des PSA-Wertes zu erhöhen und die Anzahl der zu biopsierenden Männer zu reduzieren. Sie gehen jedoch mit einem erhöhten Risiko ein Karzinom zu übersehen einher (17).

Der Endpunkt der eigentlichen Früherkennung ist die Biopsie der Prostata. Sie erfolgt zur Abklärung auffälliger Befunde (z.B. PSA-Werte über 4 ng/ml, ansteigende PSA-Werte oder verdächtiger Tastbefund). Grundsätzlich stehen die Feinnadel-Aspirationszytologie und die Stanzbiopsie unter digitaler oder sonographischer Kontrolle auf transrektalem oder transperinealem Zugangsweg zur Verfügung. Als gängigste Methode etablierte sich die transrektale, ultraschallgesteuerte Stanzbiopsie. Sie erfolgt ohne Narkose unter Antibiotikenschutz, um die Infektionsrate z. B. durch Bakteriämie und Bakteriurie weitmöglichst zu minimieren. Der Standard umfasst eine Mindestanzahl von 6 Gewebeentnahmen. Bei großem Prostatavolumen, welches mit Hilfe des Ultraschalls ermittelt wird, ist eine höhere Anzahl an Stanzzyllindern zu empfehlen (10- oder 12-fache Quadrantenbiopsie), um die Prostatkarzinomdetektionsrate zu erhöhen (10). Rabbani et al. konnte nachweisen, dass bei 23% der Patienten ein signifikantes PCA durch eine Sextantenbiopsie übersehen wird (55). Daher ist bei negativer initialer Biopsie und weiterhin hochgradigem Verdacht auf ein PCA, eine Rebiopsie innerhalb von höchstens 6 Monaten durchzuführen. Die Wiederholungsbiopsie sollte zusätzlich zu der üblichen systematischen Stanzbiopsie der peripheren Zone, gezielte Gewebeproben der Transitionalzone beinhalten. Folgende mögliche Komplikationen bei der Durchführung der Prostatastanzbiopsie können auftreten: Fieber, Sepsis, Harnwegsinfekte, Hämaturie, Hämospermie, rektale Blutungen oder akuter Harnverhalt.

Bei positiver stanzbiopsischer Sicherung umfasst das prätherapeutische Staging weiterführende Untersuchungen zur Festlegung der Therapie. Die örtliche Tumorausbreitung, seine biologischen Eigenschaften und das Vorhandensein von Metastasen sind die wesentlichen Fragen, die für die Behandlungsplanung relevant sind.

Neben einer Röntgendiagnostik des Thorax sowie sonographischer Untersuchung von Abdomen und Becken wird ab einem PSA-Wert von 10 ng/ml oder bei bestehenden Symptomen auch die Anfertigung eines Knochenszintigramms zur Diagnostik von ossären Metastasen empfohlen (12, 34, 44). Unterhalb des Schwellenwertes beläuft sich das Risiko einer Knochenmetastasierung auf ca. 1% und somit ist die Durchführung einer Knochenszintigraphie nicht obligat. Unter Verwendung von Technetium- Bisphosphonaten stellt sie die sensitivste Methode bezüglich der Detektion von Knochenmetastasen dar. Der positive Vorhersagewert beträgt 100% bei PSA-Spiegeln über 100 ng/ml. Entsprechend korreliert der negative Vorhersagewert bei Werten unter 20 ng/ml mit 99% (35,56).

Die Magnetresonanztomografie (MRT) mit kombinierter Endorektal-Körperoberflächenspule kann zur Beurteilung der peripheren Zone, Blase, Samenblase, sowie des Beckens einschließlich der Lymphknotenstationen herangezogen werden. Das Wachstum eines organüberschreitenden Prostatakarzinoms wird mit einer Sensitivität von 25-60% und einer Spezifität von > 75% erkannt. Ein lokales Prostatakarzinomwachstum wird mit einer Sensitivität von 70-80% und einer Spezifität von 55-70% diagnostiziert (45). Mögliche Einsatzbereiche bestehen z. B. bei Patienten mit erhöhten PSA-Werten kombiniert mit unklaren Stanzbiopsien oder Tastbefunden. Des Weiteren kann die MRT bei der Wahl der geeigneten Therapieform hilfreiche Informationen liefern.

Ein weiteres Staging mittels Computertomographie (CT), Positronen-emissionstomographie (PET) mit <sup>11</sup>C-Cholin und die Kombination beider Untersuchungsmethoden können folgen. Insbesondere die <sup>11</sup>C-Cholin-PET-CT spielt zur Erfassung von Lymphknotenmetastasen und nach radikaler Prostatektomie zur Diagnose von Lokalrezidiven eine Rolle. Tritt ein PSA-Rezidiv auf, welches laut ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) -Kriterien als dreimaliger konsekutiver PSA-Anstieg definiert ist, wird ein wiederholtes Staging mit den gleichen diagnostischen Maßnahmen durchgeführt.

Die nachfolgende Abbildung 3 skizziert ein Stufenschema der diagnostischen Methoden zur Beurteilung des PCA.

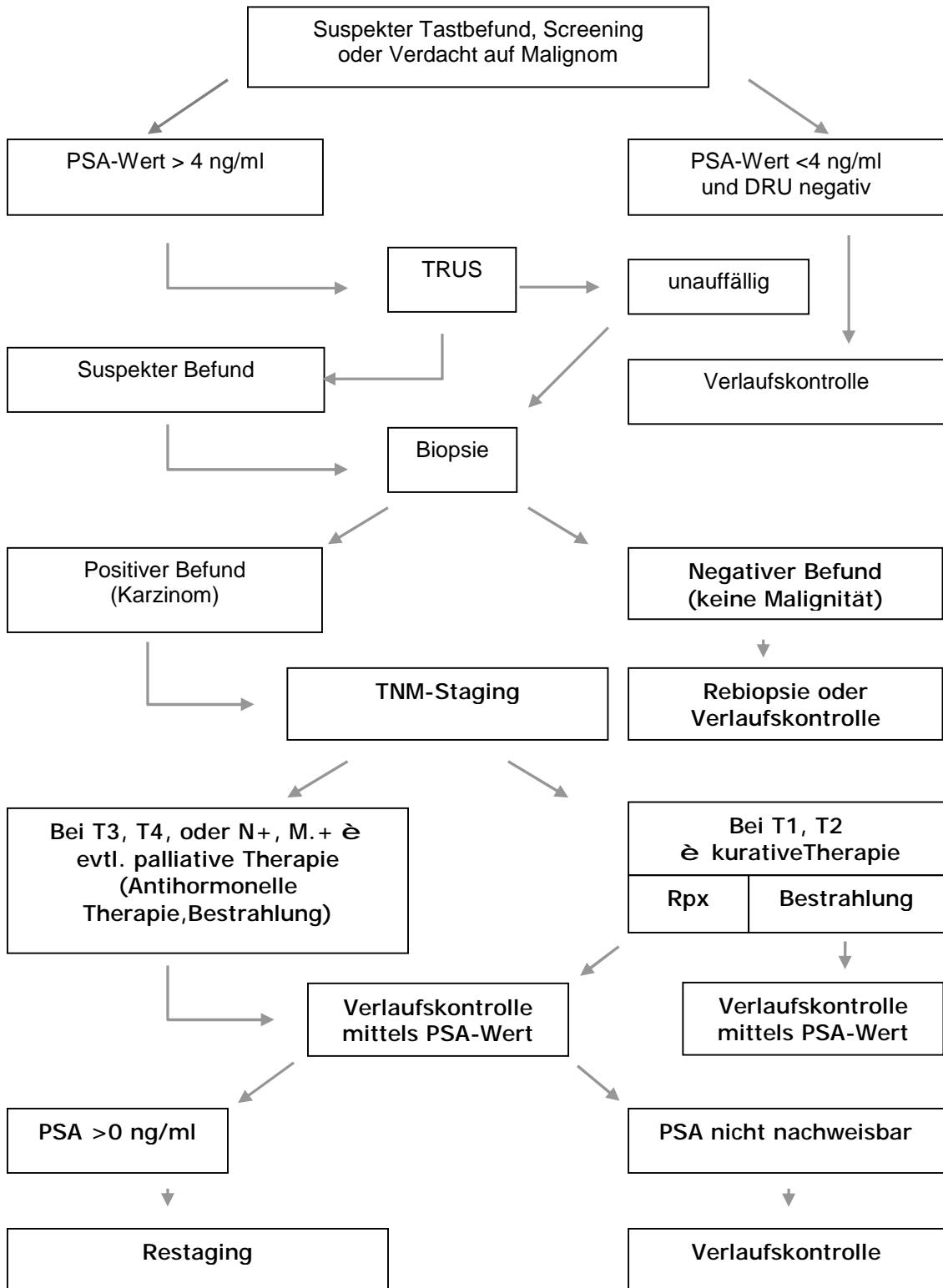


Abbildung 3 : Einsatz diagnostischer Methoden bei Prostatakarzinom  
 PSA= prostataspezifisches Antigen; DRU= digital-rektale Untersuchung TRUS= Transrektaler Ultraschall; TNM= Tumor, Nodulus, Metastase; Rpx= radikale Prostatektomie

### 1.1.7. Therapie und Prognose

#### Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms

Bei lokal begrenztem PCA muss die Heilung die oberste Zielsetzung der Behandlung sein. Dazu sind in Abhängigkeit vom Tumorstadium die perkutane Strahlentherapie (EBRT), die Brachytherapie (BRT) und die urologische Standardoperation in Form der radikalen Prostatektomie (Rpx) zu empfehlen.

Das T1a-Karzinom sollte unter ständiger Beobachtung durch regelmäßige, engmaschige Nachkontrollen stehen, bedarf jedoch nicht zwingend einer definitiven Therapie (65). Grundsätzlich sollte jedoch das Problem des lokalen Understaging, welches in ca. 30% der Fälle auftritt, in die Überlegungen miteinbezogen werden. Im Gegensatz zur tatsächlichen pathohistologischen Bewertung beschreibt es eine niedrigere klinische Einstufung und somit eine präoperative Fehleinschätzung bezüglich der Tumorausdehnung (26).

Die klassische Indikation für die operative Therapie sind die Stadien T1b-T2c, N0, M0 mit einer Lebenserwartung von mindestens 10 Jahren. Auch im Stadium pN1-2 scheint die Rpx mit Lymphadenektomie sinnvoll. Studien von Zincke belegten hierbei dieselben Zehnjahresüberlebensraten wie im Stadium pN0 (71). Neben dem perinealen oder laparoskopischen Zugang wird am häufigsten der retropubische Zugang gewählt und über diesen Prostata und Samenbläschen entfernt. Im Rahmen der Operation kann eine Lymphadenektomie gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Urologie vor der Rpx durchgeführt werden. Falls jedoch im intraoperativen Schnellschnitt positive Lymphknoten diagnostiziert werden, erfolgt meist keine Rpx, da eine generalisierte Erkrankung auch einer systemischen und keiner rein lokalen Therapie bedarf. Als mögliche Komplikationen werden erektile Dysfunktion, Streßinkontinenz, Rektumverletzungen, Ureterläsionen, thrombembolische Komplikationen sowie intraoperativer Blutverlust beschrieben.



Die strahlentherapeutische Behandlung erfolgt entweder durch die Brachytherapie (s. Kapitel 2.4) oder durch die dreidimensionale, computertomographiegestützte, externe Strahlentherapie. Bei der perkutanen Bestrahlung erhält jeder Patient im Vorfeld zur Behandlungsplanung eine Computertomografie. Mittels dieser wird abhängig vom klinischen Stadium und der Risikogruppe das Bestrahlungsfeld am Planungsrechner definiert. Der Bestrahlungszeitraum umfasst tägliche Einzeldosen von 2 Gy über 8 Wochen und beinhaltet 1 bis 2 Verkleinerungen des Zielvolumens. Stressinkontinenz, sowie irritative Miktions- und Darmbeschwerden können als vorübergehende Begleiterscheinungen der Behandlung auftreten. Durch die fortschrittliche Behandlungsplanung, die eine Anpassung des Bestrahlungsvolumens an die individuelle Anatomie jedes Patienten erlaubt, konnte die Bestrahlungsdosis vor allem an den gefährdeten Organen wie Harnblase und Rektum um zwei Drittel gesenkt, und somit auch die Nebenwirkungen weitgehend reduziert werden (42).

Die Kombination von perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie bzw. Strahlentherapie und Hormontherapie stellen sinnvolle Therapieoptionen dar. Eine verbesserte lokale Tumorkontrolle und ein verlängertes krankheitsfreies Überleben lassen sich durch diese Kombinationsstrategien erreichen (42).

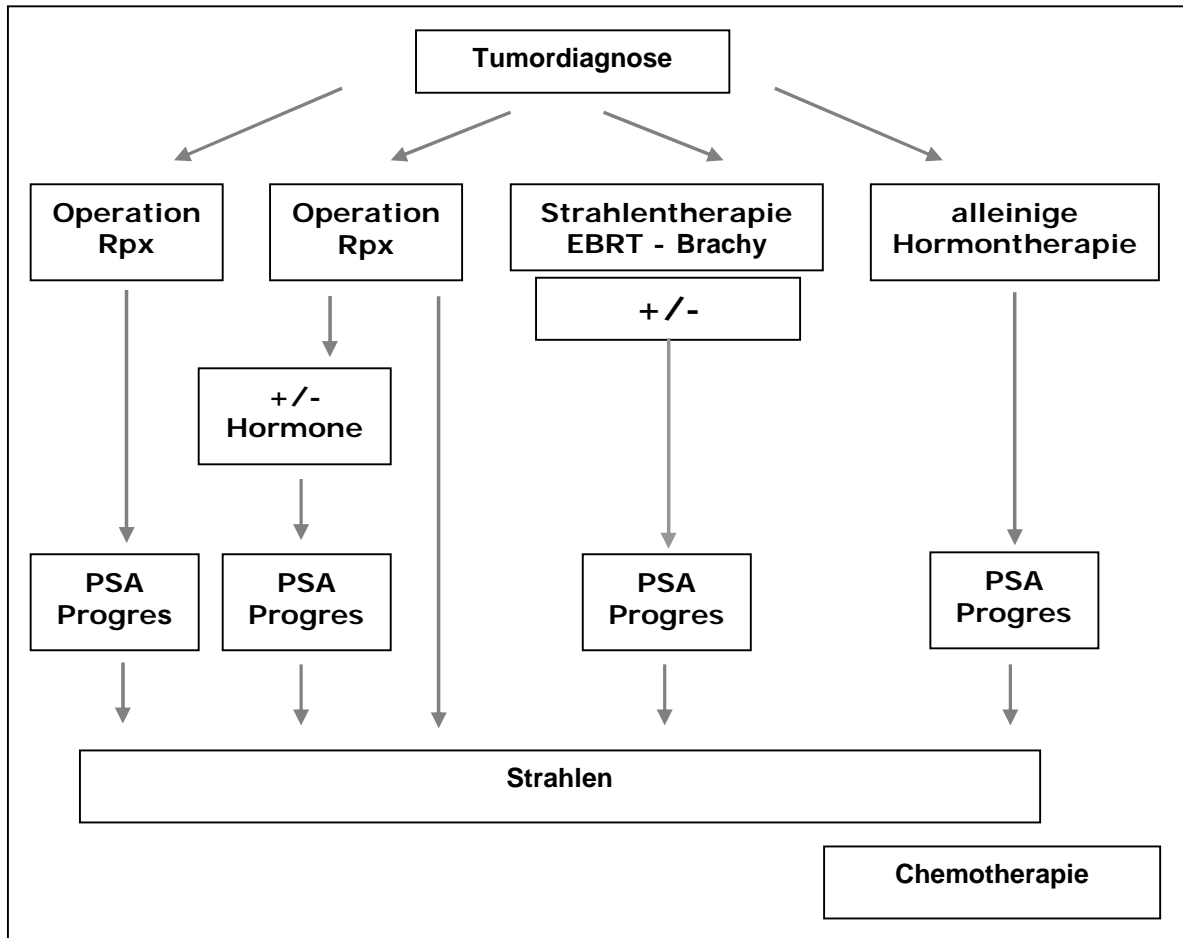


Abbildung 4: Strahlentherapie im Behandlungsverlauf

Rpx= radikale Prostatektomie; PSA= prostataspezifisches Antigen;

EBRT= external body radiotherapy; Brachy= Brachytherapie

Um den Therapieerfolg prognostisch zu beurteilen, werden die Patienten in eine niedere, mittlere und Hochrisikogruppe eingeteilt (63).

Tab. 4: Einteilung des Prostatakarzinoms in Risikogruppen

PSA= prostataspezifisches Antigen; T= Tumor

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

## Therapie des disseminierten Prostatakarzinoms

Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom im Stadium T3-4, pN1-4, M1 ist ein kurativer Therapieansatz nicht mehr möglich und das Hauptziel der palliativen Behandlung, die auch wegen bestehenden Komorbiditäten, vorangeschrittenem Alter oder auf Wunsch des Patienten eingeleitet werden kann, besteht in der Erhaltung der Lebensqualität der Patienten. Da durch Testosteron das Wachstum des PCA angeregt wird besteht nun der grundsätzliche Ansatz in einer Hormontherapie, durch Androgendeprivation eine Remission des Tumors zu induzieren. Man unterscheidet hierbei zwischen einer medikamentösen und einer operativen Therapie.

Durch die operative Entfernung des Hormon produzierenden Hodengewebes kann der Testosteronspiegel um ca. 95% gesenkt werden. Die restlichen 5% sind adreneraler Herkunft (65). Die Indikation für eine komplette Androgenblockade besteht jedoch nicht, da ein Vorteil nicht sicher nachgewiesen werden konnte. Die Orchiektomie hat kaum Nebenwirkungen und kann unter Lokalanästhesie erfolgen. Sie wird jedoch selten praktiziert, da die medikamentöse Stilllegung der Hormonproduktion den gleichen Effekt erzielt und somit auch die psychische Belastung bei der chirurgischen Kastration umgangen wird.

Die Blockade des Testosteronmetabolismus durch Medikamente wird durch LHRH-Analoga (LHRH= Luteinising hormone–releasing hormone) oder Antiandrogene erzielt. Das Zwischenhirnhormon LHRH stimuliert über die Hirnanhangsdrüse die Testosteronbildung in den Hoden. Werden nun die stärker wirksamen synthetischen LHRH-Analoga als Depotpräparat verabreicht, kommt die Hormonproduktion in den Hoden zum Erliegen. Die Hormonbehandlung als Dauertherapie ist Standard und wird solange appliziert, solange sie Wirkung zeigt und das Wachstum der Karzinomzellen hormonabhängig ist. Die derzeitige durchschnittliche Zeit bis zur Progression unter Hormonblockade beläuft sich im metastasierten Stadium auf ca. zwei Jahre (14). Als letzte Therapieoption steht eine zytostatische Chemotherapie zur Verfügung. Die Effektivität ist jedoch gering und dient im Wesentlichen der Schmerzreduktion (65). Bis heute ist noch nicht eindeutig geklärt, ob die Androgendeprivation eine lebensverlängernde Maßnahme darstellt.

Hauptziel der Nachsorge nach kurativer Behandlung ist die Frühdiagnose eines Tumorrezidives oder von Metastasen. Nach Hormontherapie steht die lokale Kontrolle und das frühzeitige Erkennen von tumor- oder therapiebedingten Komplikationen im Vordergrund. Die Nachsorgeempfehlungen beinhalten folgende Untersuchungen: Anamnese, DRU, PSA und Sonographie alle 3 bis 6 Monate. Nach dem dritten Jahr sind jährliche Kontrollen nach kurativer Therapie ausreichend (10).

## 1.2. Fragestellung der Studie

Die retrospektive Analyse hat zum Inhalt ein Kollektiv von Patienten mit Prostatakarzinom zu untersuchen, die eine permanente LDR-Brachytherapie erhielten.

Die Untersuchung bezieht sich im Besonderen auf folgende Punkte:

- Wie häufig tritt ein biochemischer Progress, sowie ein klinisch manifester Progress (Lokal- bzw. Fernmetastasen) getrennt nach T- Stadien auf?
- Welche Überlebenszeiten ergeben sich, abhängig vom T- Stadium, für PSA-anstiegsfreies und lokalrezidivfreies Überleben, sowie für das Gesamtüberleben?
- Wie entwickelt sich die Lebensqualität der behandelten Patienten anhand eines standardisierten Fragebogens?

## **2. Material und Methodik**

### **2.1. Studienaufbau**

In der vorliegenden Arbeit wurde bei einer konsekutiven Behandlungsserie an 100 Patienten mit histologisch gesichertem lokalem Prostatakarzinom eine LDR-Brachytherapie von ein und demselben Behandler durchgeführt, wobei eine möglichst identische Seedverteilung angestrebt wurde. Bei dem gleichen Patientenkollektiv konnten von 81 Patienten die postoperative Lebensqualität und auftretende Nebenwirkungen per Fragebogen und die PSA-Verläufe bei 88 Patienten ermittelt und ausgewertet werden. Alle 100 Patienten wurden für die Auswertung der Rezidive und des Gesamtüberlebens erfasst. Die Patienten wurden vor der Befragung darüber aufgeklärt, dass Ihre Angaben für wissenschaftliche Zwecke verarbeitet werden, jedoch anonymisiert in die elektronische Datenverarbeitung eingebracht werden.

Diese Arbeit wurde als retrospektive Studie in der laufenden klinischen Routine des Universitätsklinikums Ulm von den Abteilungen der Urologie und der Strahlentherapie durchgeführt.

Vor Durchführung der Brachytherapie wurde die Indikation für diese Maßnahme eingehend geprüft. Jeder Patient wurde vor der BRT mit den Untersuchungsmodalitäten vertraut gemacht, so dass nach einem ausführlichen ärztlichen Gespräch über Indikation, Nebenwirkungen, Risiken und Komplikationen eine Einwilligungserklärung vom Patienten und dem untersuchenden Arzt unterschrieben wurde.

Die Aufklärung erfolgte in der urologischen oder strahlentherapeutischen Abteilung, mit zeitlichem Abstand zur geplanten Untersuchung, so dass den Patienten ausreichend Bedenkzeit blieb und die Möglichkeit eröffnete, dieses Therapieverfahren abzulehnen. Alle Patienten wurden informiert, dass sie sich jederzeit mit Fragen an die Mitarbeiter der beteiligten Abteilungen wenden können.

Die regelmäßige Nachsorge wurde nach den urologischen und strahlentherapeutischen Richtlinien der onkologischen Nachsorgeschemata der Deutschen Krebsgesellschaft durchgeführt.

Die ermittelten Daten wurden mit Hilfe eines einheitlichen Auswerteprotokolls elektronisch erfasst, auf ihre Richtigkeit überprüft und ausgewertet.

## **2.2. Patientenkollektiv**

Im Studienzeitraum von März 2000 bis November 2002 erhielten 100 männliche Patienten mit stanzbioptisch gesichertem Prostatakarzinom eine LDR-Brachytherapie. Alle Patienten wurden nach den folgenden Bedingungen für die BRT evaluiert und per Fragebogen bezüglich posttherapeutischen Auswirkungen und Lebensqualität befragt.

In dieser retrospektiven Studie galten nachfolgende Kriterien als Selektionsparameter:

### Einschlusskriterien für Brachytherapie:

1. Histologisch gesichertes Karzinom der Prostata
2. Zugehörigkeit zur Niedrig-Risiko-Gruppe
3. PSA-Wert < 10 ng/ml
4. Gleason-Score  $\leq$  6
5. IPSS  $\leq$  10
6. Flow > 15 ml/s
7. Restharn < 50 ml
8. Mögliche Steinschnittlagerung
9. Transrektale Resektion der Prostata liegt mindestens sechs Monate zurück
10. Patientenablehnung gegenüber operativem urologischem Eingriff
11. Technisch oder internistisch bedingte Inoperabilität

In Einzelfällen wurden die jeweiligen Einschlusskriterien allerdings nicht immer vollständig erfüllt. 11 Patienten des Kollektivs erhielten eine ergänzende perkutane Bestrahlung, die jedoch mangels einer repräsentativen Fallzahlgröße nicht als gesonderte Subgruppe erfasst und analysiert worden ist. Des Weiteren erhielten 81 Patienten eine neoadjuvante Hormontherapie im Wesentlichen unter Gabe eines LHRH-Analogons mit dem Wirkstoff Leuprorelin. Ziel ist eine Verkleinerung der Tumormasse unter Berücksichtigung möglicher vorübergehender Nebenwirkungen wie z.B. Hitzewallungen, Schweißausbrüche, Verminderung von Sexualtrieb und Potenz sowie Stimmungsschwankungen. Der durchschnittliche Beginn dieser Behandlung lag 2,7 Monate vor Seedimplantation unter Verwendung von Depotpräparaten mit 1-3 monatiger Wirkungsdauer.

#### Ausschlusskriterien:

1. Prostatavolumen > 50 ml
2. Miktionsbeschwerden
3. Mehr als eine positive Stanze
4. Fehlende Einverständniserklärung des Patienten

#### Altersverteilung des Patientenkollektivs:

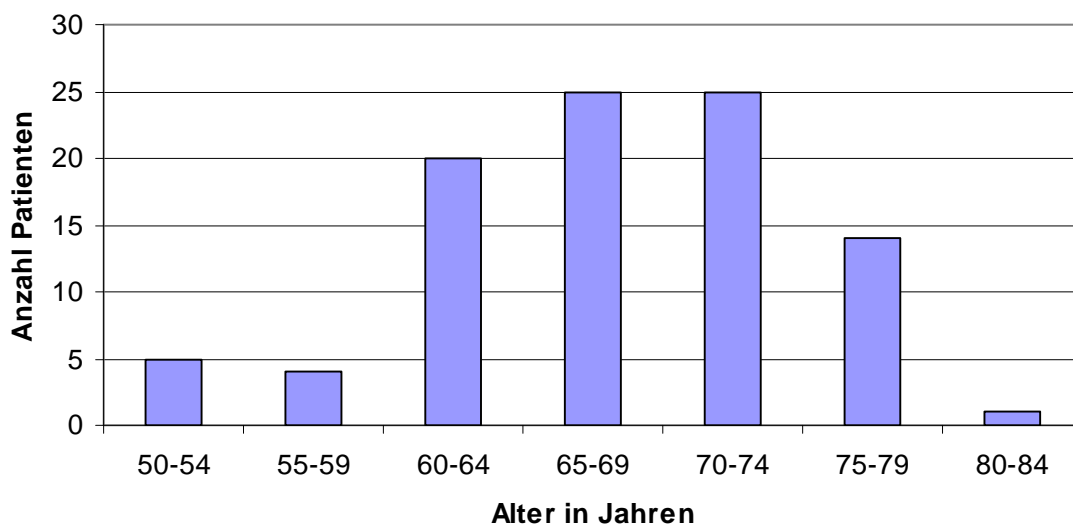


Abbildung 5: Altersverteilung des Patientenkollektivs, n= 94

n= Anzahl



Die Altersangaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der Diagnosestellung. Der jüngste Patient war 51,2 Jahre, der Älteste 81,6 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter betrug 67,3 Jahre und das mediane Alter belief sich auf 68,2 Jahre.

Weitere Patientenparameter:

initialer PSA (iPSA):	Durchschnitt:	8,6 ng/ml
	Median:	8,1 ng/ml
Prostatavolumen:	Durchschnitt:	30,7 ccm
	Median:	29 ccm
Gleason-Score:	Durchschnitt:	5,53
	Median:	5
Grading:	Durchschnitt:	2,0
	Median:	2
TNM- Verteilung:	siehe 3.1. Tab. 7; S. 41	

## 2.3. Erfasste Variablen

### Patientendaten:

- Name
- Vorname
- Geburtsdatum

### Tumorspezifische Daten:

- Zeitpunkt der Erstdiagnose des PCA
- PSA-Wert bei Erstdiagnose des PCA
- Pathohistologische Tumorformel nach der TNM-Klassifikation
- Gleason-Score und/oder Grading
- Am Prostatektomiepräparat ermittelte Histologie des Tumors und Datum
- Postoperativer Verlauf des PSA-Wertes

### Brachytherapeutische Daten:

- Brachy D90

### Operationsspezifische Daten:

- Zeitpunkt der Seed-Implantation
- Zeitpunkt der Histologie

### Lebensqualitätsspezifische Daten:

- IPSS-Fragebogen
- standardisierter prostataspezifischer Fragebogen QLQ mit Ergänzungsfragen

## **2.4. Methodik der interstitiellen Brachytherapie**

### **2.4.1. Einteilung und Wirkprinzip**

Die Brachytherapie lässt sich in folgende Dosisraten einteilen:

- High dose rate (HDR; 12 Gy/hr)
- Low dose rate (LDR; 0,4-2 Gy/hr)
- Ultra low dose rate (ULDR; 0,01-0,3 Gy/hr)

In Abhängigkeit von Tumorstadium, PSA-Wert und Gleason-Score wird in Deutschland die permanente Implantation von Radionukliden (Seeds) mittels der LDR-Brachytherapie und die temporäre HDR-Brachytherapie angewandt. Bei der HDR-BRT wird in Afterloadingtechnik radioaktives Iridium-192 durch perineale Nadeln ultraschallgesteuert in die Prostata injiziert und die Strahlenquelle nach einer kurzen Einwirkungszeit wieder entfernt. In der Regel erfolgt die HDR-BRT in mehreren Sitzungen und wird mit einer externen Bestrahlung kombiniert. HDR-Monotherapien finden bisher nur in klinischen Studien ihre Anwendung (42). Für die permanente Seed-Implantation stehen als Strahlenquellen Jod(J)-125 und Palladium(PD)-103 zur Auswahl.

Diese Studie beschäftigt sich mit der LDR-Brachytherapie.

### **2.4.2. Patientenselektion**

Die Auswahl der Patienten erfolgte wie in Kapitel 2.2 bereits definiert.

### **2.4.3. Vorbereitung der Seed-Implantation**

Die Seed-Implantation erfolgt innerhalb eines interdisziplinären Arbeitsteams bestehend aus Urologe und Strahlentherapeut, die gemeinsam das Zielvolumen bestimmen, dem Strahlenphysiker, der zur Bestrahlungsplanung mit hinzugezogen wird, sowie dem Anästhesisten und dem OP-Pflegepersonal. Der Patient wird für den Eingriff, der in Vollnarkose oder unter Regionalanästhesie möglich ist, katheterisiert und in Steinschnittlage gebracht. Die radiologische Abgrenzung von Urethra und Harnblase erfolgt mittels Kontrastmittel und eingebrachtem Katheter. Eine transrektal eingeführte Ultraschallsonde, die über eine Führungsschiene (Stepp-Einheit) am OP-Tisch fixiert wird, übermittelt die sonographischen Schnittbilddaten an einen Planungsrechner. Um Lageveränderungen während der Implantation zu reduzieren, wird die Prostata perineal mit Haltenadeln fixiert. Als Rasterverteilungsmuster für die Seeds dient eine Schablone, das sogenannte Template, welches ebenfalls auf der Stepp-Einheit befestigt ist und direkt vor dem Perineum platziert wird. Auf diese Weise ist mit Hilfe der Koordinaten des Templates eine exakte ultraschallgestützte Positionierung der Seednadeln gewährleistet (11).

### **2.4.4. Planung**

Der Vorbestrahlungsplan erfolgt anhand einer transrektalen Sonographie, um die technische Durchführbarkeit und die benötigte Seed-Anzahl zu ermitteln.

Grundsätzlich lassen sich zwei unterschiedliche Planungsmethoden differenzieren. Bei der Pre-Planning-Methode muss die Situation der transrektalen Planungssonographie gemäß dem Vorbestrahlungsplan exakt reproduziert werden, da dieser den OP-Plan (Anzahl, Stärke, Position der Seeds) definiert. Aufgrund der resultierenden Dosisänderungen bei ungenauer Rekonstruktion wird im Allgemeinen die Online-Planung durchgeführt. Bei dieser spielt der Vorbestrahlungsplan eine untergeordnete Rolle bzw. es kann überhaupt darauf verzichtet werden, da die endgültige Dosisverteilung und Planung intraoperativ, unmittelbar vor der Seed-Implantation erfolgt und die aktuelle Situation der

Prostata mit einbezogen werden kann. Des Weiteren ist eine permanente Optimierung und Anpassung des Bestrahlungsplanes durch intraoperative Datenübermittlungen und dosimetrischer Neuberechnungen möglich (11).

#### **2.4.5. Aufbau und Verteilung der Seeds**

Üblicherweise werden als Strahlenquellen Jod-125 oder Palladium-103, die von einer Titankapsel (4,5 mm x 0,6 mm) umgeben sind, verwendet. Die Implantate werden mit Hilfe von Punktionsnadeln in das Prostatagewebe appliziert. Bisherige Studien konnten keine bedeutenden Unterschiede der beiden Radionuklide bezüglich ihrer Wirkung auf die lokale Kontrolle nachweisen (11). Das emittierte Strahlenspektrum umfasst die charakteristischen Röntgenstrahlen, die Gamma-Strahlen, sowie die Beta-Strahlen, die jedoch vollständig von der Titankapsel absorbiert werden.

Die Halbwertszeit von Jod beträgt etwa 60 Tage, die von Palladium ca. 17 Tage. Grundsätzlich lassen sich die Implantate zwischen Einzel-Seeds und so genannten Strands unterscheiden. Strands sind auf einem Vicryl-Faden aufgezogene Einzel-Seeds mit einem definierten Abstand von 1 cm. Durch diese Verbindung soll das postoperative Migrationsrisiko der Seeds reduziert werden. Die Verteilung der Seeds erfolgt entweder homogen über die gesamte Prostata oder nur in der Peripherie des Organs. Im Gegensatz zur homogenen Verteilung können bei der peripheren Bespickung hohe Urethraldosen vermieden werden. Die Toleranzdosis für das Risikoorgan Urethra beträgt 250-300 Gy und für das Rektum 100-250 Gy.

#### **2.4.6. Implantationsdurchführung**

Mit Hilfe des Ultraschalls wird die Position der Punktionsnadel im Template und die berechnete Eindringtiefe überwacht und die Applikation der Prostata mit dem radioaktiven Material erfolgt. Ist ein Seed einmal platziert, kann die Lage im Nachhinein nicht mehr verändert werden.

Zum Abschluss erfolgt eine Urethrozystoskopie, um eine Fehlpositionierung einzelner Seeds in Harnblase oder Harnröhre abzuklären und eine postoperative Röntgenübersichtsaufnahme zur Dokumentation von Lage und Anzahl der Implantate.

Der Eingriff dauert etwa ein bis zwei Stunden und kann prinzipiell ambulant durchgeführt werden (11).

#### **2.4.7. Nachplanung**

Im Rahmen der Qualitätskontrolle erfolgt einen Tag nach Implantation sowie nach 4 und 8 Wochen eine CT-Untersuchung zur Berechnung der realen Dosisverteilung. Die Kontrolle nach 8 Wochen stellt die finale Dosisberechnung dar. Bei der computergestützten Dosisnachberechnung wird die dreidimensionale Position der einzelnen Seeds in Relation zu den umgebenden Organen gebracht und Bereiche gleicher Dosen mit sogenannten Isodosenlinien dargestellt. Bei resultierender Unterdosierung ist grundsätzlich eine Nachimplantation möglich.

#### **2.4.8. Dosimetrische Parameter**

Um einerseits das Auftreten von radiogenen Nebenwirkungen zu minimieren und andererseits die optimale biochemische Tumorkontrollrate zu erreichen ist die richtige Strahlendosis von entscheidender Bedeutung. Die übliche Verschreibungsdosis beträgt nach der amerikanischen Task-Gruppe 43 der American Association of Physics in Medicine bei Jod 145 Gy und nach Angaben des National Institute of Standards and Technology für Palladium 125 Gy.

Verschiedene dosimetrische Parameter können zur Dosisermittlung herangezogen werden. Z. B. wird die Dosis, die 100% des Prostatavolumens bedeckt, mit dem D100-Wert angegeben. Der V100-Wert gibt den Volumenanteil der Prostata an, der 100% der Dosis erhält.

## 2.5. Statistische Methoden

### 2.5.1. Datengrundlage

Zur Auswertung liegen Daten von 100 Patienten vor. Von jedem Patienten wurden Werte von unterschiedlichen Merkmalen ("Variablen") erfasst und elektronisch gespeichert.

Folgende Variablen wurden in die Untersuchung einbezogen:

1. Lfd Nr
2. T-Stadium
3. PSA-Verlauf
4. PSA-Anstieg
5. PSA-anstiegfreies Überleben (Monate)
6. Verstorben
7. Gesamtüberleben (Monate)
8. Rezidiv
9. rezidivfreies Überleben (Monate)

Das T-Stadium (Variable 2) wurde in den Kategorien T1c, T2a und T2b klassifiziert. Die Variable 4 (PSA-Anstieg) enthält eine Kennzeichnung, ob ein Anstieg zu verzeichnen war (ja/nein). Die zugehörige Beobachtungszeit in Monaten (Variable 5) wurde ab dem Zeitpunkt des Erstdiagnosedatums berechnet: Als Tag, von dem die letzten Informationen zu einem Patienten vorlagen, wurde bei Patienten mit Anstieg das zugehörige Diagnosedatum, bei den übrigen Patienten das letzte in der Datei verzeichnete Datum benutzt. Entsprechend wurde das Gesamtüberleben (Var. 6-7) sowie das rezidivfreie Überleben (Var. 8-9) kodiert.

### **2.5.2. Aufgabenstellung**

1. Deskriptive Darstellung der Daten für alle Variablen (s. 3.1.).
2. Darstellung der PSA-Werte nach T-Stadium (s. 3.2.).
3. Darstellung der Lokalrezidive nach T-Stadium (s. 3.3.).
4. Darstellung der Todesfälle nach T-Stadium (s. 3.4.).
5. Überlebenszeitanalyse für PSA-anstiegsfreies, lokalrezidivfreies und krankheitsfreies Überleben, sowie für Gesamtüberleben. Untersuchung des Einflusses des T-Stadiums auf diese Überlebenszeiten (s. 3.5.).

### **2.5.3. Lösungsansatz**

Alle Auswertungen wurden mit dem Programmpaket STATISTICA der Firma StatSoft, Inc., Tulsa, USA durchgeführt.

Es wurden folgende Tests durchgeführt:

- Überlebenszeitanalysen mit dem Kaplan-Meier-Verfahren (s. 2.5.3.2.2.)
- Vergleiche von Überlebensraten zwischen mehreren Stichproben mit dem Wilcoxon Test (s. 2.5.3.2.2.)
- Auswertungen von Vierfeldertafeln hinsichtlich der Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung diskreter Variablen mit dem Chi-Quadrat-Test. (s. 2.5.3.2.1.)



### 2.5.3.1. Deskriptive Darstellung der Daten

Unterschieden wird im Rahmen dieser Auswertung nach intervallskalierten, rangskalierten und nominalskalierten Variablen.

- Bei intervallskalierten Variablen sind die Abstände aufeinander folgender Intervalle konstant (hier zum Beispiel Überlebenszeit in Monaten).
- Bei rangskalierten Variablen sind die Untersuchungsobjekte nach einem objektiven Merkmal geordnet (hier zum Beispiel T-Stadium T1c/T2a/T2b).
- Bei nominalskalierten Variablen sind die Untersuchungsobjekte in Merkmalsklassen geordnet, die keine objektive Reihenfolge darstellen (hier zum Beispiel Verstorben ja/nein).

Für intervallskalierte und rangskalierte Variablen (im Folgenden als „stetige“ Variablen bezeichnet) werden folgende Kennwerte berechnet:

- Gült. N - Anzahl der gültigen Werte (-)
- Mittelwert - arithmetischer Mittelwert (Dimension entsprechend der zugehörigen Variablen)
- Median - 50% der Werte der Stichprobe sind kleiner als der Median, 50% sind größer als der Median
- Minimum - Minimum (Dimension entsprechend der zugehörigen Variablen)
- Maximum - Maximum (Dimension entsprechend der zugehörigen Variablen)
- Unteres/Oberes Quartil - unteres / oberes Quartil (25% sind kleiner als das untere Quartil, 75% sind größer; 75% sind kleiner als das obere Quartil, 25% sind größer)

- Quartil Abstand - Abstand zwischen unterem und oberem Quartil
- Standardabweichung (Dimension entsprechend der zugehörigen Variablen )

Für rangskalierte und nominalskalierte Variablen (im Folgenden als „diskrete“ Variablen bezeichnet) wird die Anzahl der Werte in jeder Kategorie und deren Anteil an der Gesamtzahl (in Prozent) berechnet. Im Einzelnen werden folgende Werte in jeder Tabelle angegeben:

- 1. Spalte - Bezeichnung der Kategorien der Variable
- Häufigkeit - Anzahl der Werte in jeder Kategorie
- Summenhäufigkeit - aufaddierte Anzahl der Werte
- Prozent - Anteil der Werte in jeder Kategorie (%)
- Kumulierte Prozent - aufaddierte Anteile der Werte (%)

### 2.5.3.2. Bearbeitung der einzelnen Fragestellungen

Die in der Aufgabenstellung genannten Untersuchungen beziehen sich auf die Ermittlung von Unterschieden unabhängiger Stichproben.

Unabhängig heißen Stichproben, denen unterschiedliche Fälle zugrunde liegen (zum Beispiel Vergleich von Patienten mit/ohne Rezidiv).

Mit Hilfe der statistischen Auswertung sollen einerseits Kennwerte von Variablen wie zum Beispiel Mittelwerte für Teilgruppen der Daten berechnet werden. Darüber hinaus sind auch Aussagen zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Patienten mit den gleichen Voraussetzungen (die "Grundgesamtheit") von Interesse. So soll zum Beispiel untersucht werden, ob ein Unterschied zwischen zwei Gruppen auf zufällige Abweichungen von einem in beiden Gruppen in Wirklichkeit gleichen Mittelwert zurückzuführen sein kann, oder ob er als statistisch bedeutsam anzusehen ist.

Dazu werden die im Folgenden beschriebenen Tests durchgeführt. Sie untersuchen jeweils eine sinnvoll gewählte "Nullhypothese" zu der aufgeworfenen Fragestellung auf ihre Bestätigung oder Ablehnung für die Grundgesamtheit.

Ergebnis eines jeden Tests ist die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$ . Je kleiner  $p$ , desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein postulierter Unterschied zwischen Stichproben tatsächlich existiert.

Die für einen Test aufgestellte Nullhypothese wird üblicherweise abgelehnt wenn  $p$  kleiner als 0,05 (=5%) ist. Ein Testergebnis wird dann als "statistisch signifikant" bezeichnet. Der Unterschied kann in diesem Fall nicht nur für die untersuchte Stichprobe, sondern auch für die Grundgesamtheit angenommen werden.

Für den Fall  $p > 0,05$  spricht man von einem nicht signifikanten Ergebnis. Die Nullhypothese wird in diesem Fall beibehalten. Ein Unterschied ist dann nicht mit ausreichender Sicherheit nachzuweisen. Statistische Signifikanz ist aber nicht automatisch (klinische) Relevanz. Signifikanz bedeutet nur, dass ein Unterschied

mit hoher Wahrscheinlichkeit kein Zufall ist. Signifikanz allein sagt nichts über die Größe des Unterschiedes aus.

Bei der Auswertung sind im Folgenden aufgeführte Fälle zu unterscheiden.

### 2.5.3.2.1. Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung diskreter Variablen

Die Einteilung von zwei Stichproben (A und B) (hier zum PSA-Anstieg ja/nein), die nach zwei Ausprägungen eines Merkmals (M1 und M2) aufgeteilt sind (hier zum Beispiel Rezidiv ja/nein), führt zur Aufstellung einer Vierfeldertafel mit den Besetzungszahlen a, b, c und d.

Tab. 5: Vierfeldertafel

S= Summe; a,b,c,d= Besetzungszahlen

	Stichprobe A	Stichprobe B	
Merkmal 1	a	c	S1= a+c
Merkmal 2	b	d	S2 = b+d
	S3 = a+b	S4 = c+d	

Mit dem  $\chi^2$ -Test für die Auswertung von Vierfeldertafeln (57) kann sie daraufhin überprüft werden, ob sich die Stichproben hinsichtlich des untersuchten Merkmals unterscheiden oder nicht, ob sie also als Zufallsstichprobe aus einer durch die Randsummen repräsentierten Grundgesamtheit aufgefasst werden können. Als "Randsumme" werden dabei die 4 Summen S1, S2, S3 und S4 bezeichnet. Der Test prüft die Nullhypothese: die Besetzungszahlen der Vierfeldertafel sind proportional zu den Randsummen (anders gesagt: beide Stichproben unterscheiden sich nicht hinsichtlich des untersuchten Merkmals).

Aus den Besetzungszahlen a, b, c und d wird dazu eine Prüfgröße  $\chi^2$  berechnet und daraus mit Hilfe der  $\chi^2$ -Verteilungsfunktion die Irrtumswahrscheinlichkeit p ermittelt.

Eine Verallgemeinerung auf mehrere Stichproben und/oder mehrere Merkmale (zum Beispiel 3 T-Stadien) bietet die Darstellung in einer k\*c-felder-Tafel, die ebenfalls mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests auf statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Merkmalsausprägungen untersucht werden kann (57).

Angegeben werden für jeden Test die Besetzungszahlen der Tafeln, sowie die daraus berechneten Zeilenprozentwerte (Anteile der einzelnen Stichproben an der Gesamtsumme jeder Merkmalsausprägung; die Zeilensumme ist dann jeweils 100%; dies erleichtert den Vergleich zwischen den einzelnen Ausprägungen) und Spaltenprozentwerte. Außerdem wird in einer weiteren Tabelle der Wert  $\chi^2$ , der Freiheitsgrad (FG) und die Irrtumswahrscheinlichkeit p für jeden Test angegeben.

### **2.5.3.2.2. Überlebenszeitanalyse**

Die Überlebenszeit-Analyse ist eine Untersuchung einer Gruppe von Fällen (Patienten, Produkte, Objekte) hinsichtlich der Dauer zwischen zwei definierten Ereignissen. Diese Ereignisse können zum Beispiel das Datum einer Operation und der Tag der Entlassung aus dem Krankenhaus sein oder der Zeitpunkt der Diagnose einer Krankheit und das Datum des Todes des Patienten. Als Überlebenszeit wird dabei die Zeit zwischen den beiden Zeitpunkten bezeichnet. Fälle, bei denen im Laufe des Untersuchungszeitraumes das zweite Ereignis (Entlassung aus dem Krankenhaus, Tod des Patienten) eintritt, bezeichnet man als „vollständig“. „Zensiert“ sind dagegen Fälle, bei denen das zweite Ereignis (noch) nicht eingetreten ist, zum Beispiel weil ein Patient das Krankenhaus am Ende des Untersuchungszeitraumes noch nicht verlassen hat, oder weil er verlegt wurde und deshalb aus der Studie ausgeschieden ist. Im vorliegenden Fall ist die

Überlebenszeit die Spanne zwischen der Erstdiagnose sowie a) dem Anstieg des PSA, b) dem Auftreten eines Rezidives und c) dem Tod des Patienten.

Die Untersuchung stützt sich auf die Darstellung der Überlebensrate. Das ist der Anteil der Fälle, bei denen zu einem bestimmten Zeitpunkt nach dem ersten der beiden Ereignisse das zweite Ereignis noch nicht eingetreten ist.

Für die korrekte Berücksichtigung der zensierten Fälle stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. In dieser Arbeit wird nach dem Kaplan-Meier-Verfahren vorgegangen (30). Dabei wird die Überlebensrate als Funktion der Überlebenszeit dargestellt.

Der Vergleich von Überlebensraten zwischen mehreren Stichproben (zum Beispiel in Gruppen mit unterschiedlichem T-Stadium) wird mit Hilfe des Wilcoxon-Test durchgeführt (49). Er vergleicht die Verteilungsfunktion der Überlebensraten in den Stichproben und prüft auf signifikante Unterschiede.

Angegeben wird eine Tabelle, in der der Anteil überlebender Fälle im Zeitverlauf enthalten ist. Außerdem wird die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  für statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen angegeben. Für interessante Fälle wird zudem der Verlauf der Überlebensrate mit der Zeit grafisch dargestellt.

## **2.6. Methodik zur Erfassung der Lebensqualität**

Die postoperative Lebensqualität des dieser Arbeit zu Grunde liegenden Patientenstammes wurde anhand eines standardisierten prostataspezifischen Fragebogens QLQ (=Quality of Life Questionnaires) der EORTC (= European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ermittelt, der um einen zusätzlichen Fragenkatalog ergänzt wurde. Ein weiterer Fragebogen diente außerdem der Ermittlung des IPSS (= Internationaler Prostata Symptomen Score). Die Befragung erstreckte sich über den Zeitraum von März bis April 2005 und erfolgte durchschnittlich nach 40,5 Monaten (median 40,0) im Anschluss an die Seedimplantation. Die ermittelte Datenmenge wurde in inhaltlich verwandte Komplexe zusammengefasst und jeweils entsprechend prozentual ausgewertet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Deskriptive Darstellung der Daten für alle Variablen

Für die stetigen Variablen werden folgende Kenngrößen berechnet:

Tab. 6: Deskriptive Statistik

Gült. N= Anzahl der gültigen Werte

	<b>PSA-anstiegsfreies Überleben (Monate)</b>	<b>Gesamtüberleben (Monate)</b>	<b>rezidivfreies Überleben (Monate)</b>
<b>Gült. N</b>	88	100	97
<b>Mittelwert</b>	60,28	56,97	55,25
<b>Median</b>	62,12	59,30	58,92
<b>Minimum</b>	11,35	8,43	4,95
<b>Maximum</b>	93,54	93,54	93,54
<b>Unteres Quartil</b>	53,90	51,05	47,64
<b>Oberes Quartil</b>	68,59	67,82	67,74
<b>Standardabweichung</b>	12,29	15,63	17,19

Das durchschnittliche PSA-anstiegsfreie Überleben betrug 60,3 Monate, das mediane 62,1 Monate.

Das durchschnittliche Gesamtüberleben betrug 57 Monate, das mediane 59,3 Monate.

Das durchschnittliche rezidivfreie Überleben betrug 55,3 Monate, das mediane 58,9 Monate.

Die diskreten Variablen zeigen folgende Häufigkeitsverteilungen:

Tab. 7: Häufigkeitsverteilung der diskreten Variablen

T= Tumor ; Nadir= tiefster PSA-Wert nach einer Therapie;

PSA= prostataspezifisches Antigen

<b>T-Stadium</b>				
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Kumulierte Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulierte Prozent</b>
<b>T1c</b>	16	16	16,00	16,00
<b>T2a</b>	56	72	56,00	72,00
<b>T2b</b>	28	100	28,00	100,00
<b>PSA-Verlauf (Anstieg 0,6 ng/ml)</b>				
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Kumulierte Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulierte Prozent</b>
<b>Abfall</b>	17	17	19,32	19,32
<b>idem</b>	58	75	65,91	85,23
<b>Anstieg</b>	13	88	14,77	100,00
<b>PSA-Anstieg (Nadir+ <math>\geq 0,6</math> ng/ml)</b>				
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Kumulierte Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulierte Prozent</b>
<b>nein</b>	75	75	85,23	85,23
<b>ja</b>	13	88	14,77	100,00
<b>PSA-Anstieg (Nadir + <math>\geq 0,6</math> ng/ml oder Lokalrezidiv oder Todesfall tumorassoziiert)</b>				
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Kumulierte Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulierte Prozent</b>
<b>nein</b>	72	72	81,82	81,82
<b>ja</b>	16	88	18,18	100,00
<b>Verstorben</b>				
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Kumulierte Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulierte Prozent</b>
<b>nein</b>	89	89	89,00	89,00
<b>ja</b>	11	100	11,00	100,00
<b>Rezidiv</b>				
	<b>Häufigkeit</b>	<b>Kumulierte Anzahl</b>	<b>Prozent</b>	<b>Kumulierte Prozent</b>
<b>nein</b>	88	88	88,00	88,00
<b>ja</b>	12	100	12,00	100,00

Insgesamt sind Daten für 100 Patienten vorhanden. Da die Daten nicht für alle Parameter vollständig sind, ist die Summenhäufigkeit (dritte Spalte der folgenden Tabellen) teilweise kleiner als 100. Die Prozentangaben in den beiden letzten



Spalten beziehen sich auf die tatsächliche Gesamtzahl gültiger Werte jedes Parameters und nicht auf die theoretische Gesamtzahl von 100.

Der Grenzwert für PSA-Änderungen wurde in dieser Studie – ausgehend vom Nadir (= tiefster PSA-Wert nach einer Therapie) - mit  $\geq 0,2$  ng/ml und  $\geq 0,6$  ng/ml (Anstieg) bzw.  $\leq 0,2$  ng/ml (Abfall) festgelegt.

### 3.2. Darstellung der PSA-Werte nach T-Stadium

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahlen und Anteile der verschiedenen PSA-Verläufe in den 3 T-Stadien.

Tab. 8: PSA-Verläufe nach T-Stadium (Anstieg  $\geq 0,6$  ng/ml), n= 88

PSA= prostataspezifisches Antigen; T= Tumor; Ze%= Zeilenprozent; n= Anzahl

	PSA-Verlauf Abfall	PSA-Verlauf idem	PSA-Verlauf Anstieg	Zeile Gesamt
<b>T1c</b>	2	9	3	14
<b>Ze. %</b>	14,29%	64,29%	21,43%	
<b>T2a</b>	9	36	4	49
<b>Ze. %</b>	18,37%	73,47%	8,16%	
<b>T2b</b>	6	13	6	25
<b>Ze. %</b>	24,00%	52,00%	24,00%	
<b>Ges.</b>	17	58	13	88

14% der T1c-Patienten verzeichneten einen Abfall des PSA gegenüber 18% der T2a und 24% der T2b-Patienten.

Bei 21% der T1c-Patienten war ein Anstieg des PSA zu verzeichnen gegenüber 8% bei T2a und 24% bei T2b.

Bei 64% der T1c-Patienten blieb der PSA- Verlauf konstant gegenüber 73% bei T2a und 52% bei T2b.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den T-Stadien ist allerdings nicht gegeben ( $p= 0,55$ ).

Tab. 9: Statistische Signifikanz bezüglich T-Stadien und PSA- Verläufe

T= Tumor; PSA= prostataspezifisches Antigen; FG= Freiheitsgrad

<b>T-Stadium(3) x PSA-Verlauf(3)</b>			
	<b>Chi-Quadrat</b>	<b>Freiheitsgrad (FG)</b>	<b>Irrtumswahrscheinlichkeit p</b>
<b>Pearson Chi-Quadrat</b>	3,031475	FG=4	p=0,55257

Tab. 10: PSA-Anstieg ( $\geq 0,6$  ng/ml), n= 88

PSA= prostataspezifisches Antigen; Ze%= Zeilenprozent; n= Anzahl

	<b>PSA-Anstieg nein</b>	<b>PSA-Anstieg ja</b>	<b>Zeile Gesamt</b>
<b>T1c</b>	11	3	14
<b>Ze. %</b>	78,57%	21,43%	
<b>T2a</b>	45	4	49
<b>Ze. %</b>	91,84%	8,16%	
<b>T2b</b>	19	6	25
<b>Ze. %</b>	76,00%	24,00%	
<b>Ges.</b>	75	13	88

79% der T1c-Patienten verzeichneten keinen Anstieg des PSA gegenüber 92% der T2a und 76% der T2b-Patienten.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den T-Stadien ist allerdings nicht gegeben ( $p= 0,41$ ).

Tab. 11: Statistische Signifikanz bezüglich T-Stadien und PSA-Anstieg

PSA= prostataspezifisches Antigen; T= Tumor; FG= Freiheitsgrad

T-Stadium(3) x PSA-Anstieg(2)			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrad (FG)	Irrtumswahrscheinlichkeit p
<b>Pearson Chi-Quadrat</b>	1,767817	FG=2	$p=0,41317$

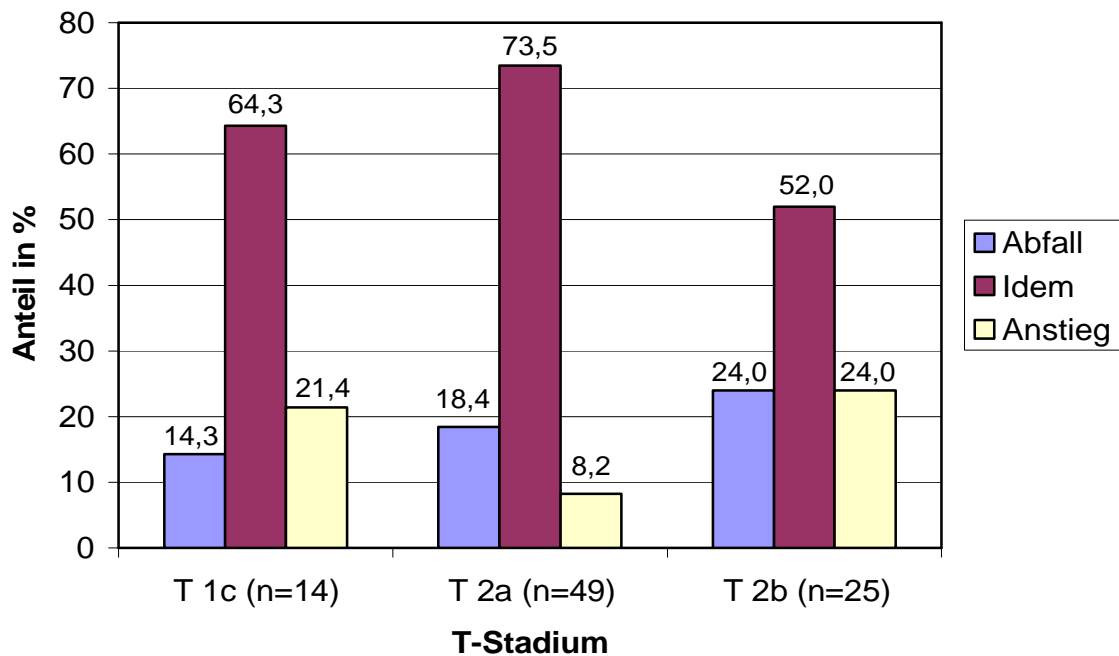


Abbildung 6: Anteil unterschiedlicher PSA-Verläufe in verschiedenen T-Stadien, n= 88

PSA= prostataspezifisches Antigen; T= Tumor; T-Stadium= Tumor-Stadium; n= Anzahl

- Nach biochemischer Rezidiv-Definition anhand  $PSA \geq 0,6$  ng/ml: 13 Fälle
- Nach den neuen ASTRO Kriterien, wonach ein biochemisches Rezidiv mit Nadir +2 ng/ml definiert wird (37), lagen bei 10 Patienten entsprechende PSA-Werte vor.

### 3.3. Darstellung der klinisch manifesten Rezidive nach T-Stadium

Tab. 12: Rezidivraten nach T-Stadium, n= 100

T= Tumor; Ze%= Zeilenprozent; n= Anzahl

	Rezidiv nein	Rezidiv ja	Zeile Gesamt
<b>T1c</b>	14	2	16
<b>Ze. %</b>	87,50%	12,50%	
<b>T2a</b>	52	4	56
<b>Ze. %</b>	92,86%	7,14%	
<b>T2b</b>	22	6	28
<b>Ze. %</b>	78,57%	21,43%	
<b>Ges.</b>	88	12	100

Bei 13% der T1c-Patienten trat ein Rezidiv auf gegenüber 7% bei T2a und 21% bei T2b.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den T-Stadien ist allerdings nicht gegeben ( $p= 0,16$ ).

Tab. 13: Statistische Signifikanz bezüglich T-Stadien und Rezidive

T= Tumor; FG= Freiheitsgrad

<b>T-Stadium(3) x Rezidiv(2)</b>			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrad (FG)	Irrtumswahrscheinlichkeit p
<b>Pearson Chi-Quadrat</b>	3,612013	FG=2	p=0,16431

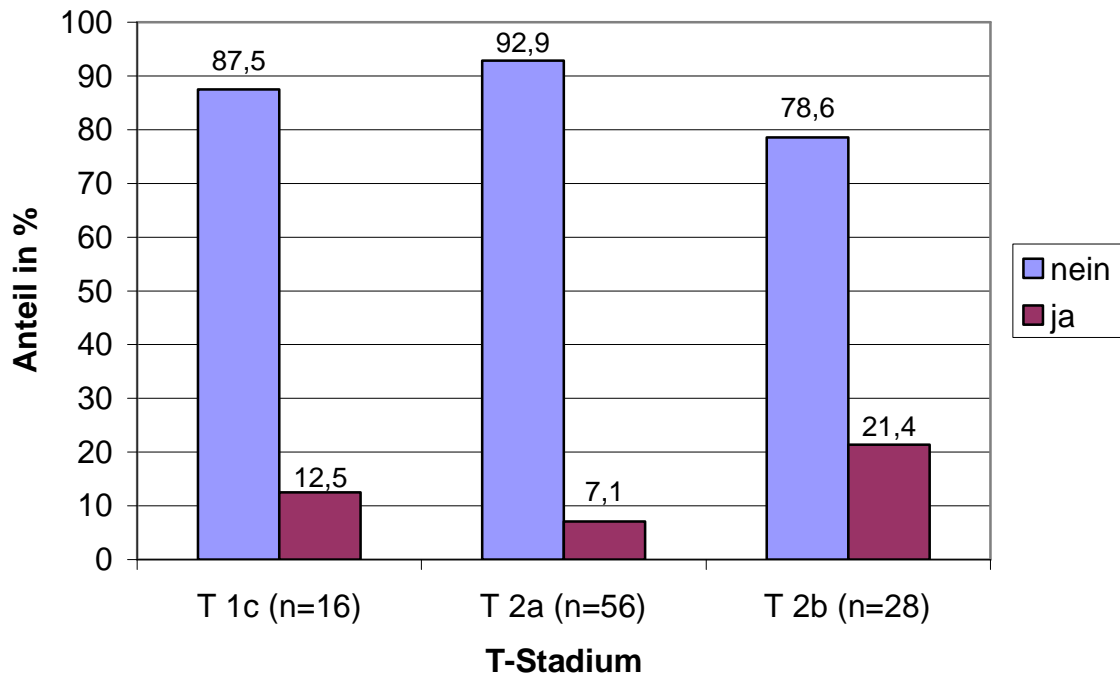


Abbildung 7: Anteil der Patienten mit Rezidiv nach T-Stadium, n= 100

T= Tumor; T-Stadium= Tumor-Stadium; n= Anzahl

Bei zwei der Patienten (2%) trat zusätzlich zum lokoregionären Rezidiv eine Fernmetastasierung auf.

Die Metastasierung erfolgte 24 und 35 Monate nach Seedimplantation. Die durchschnittliche Zeit bis zur Metastasierung betrug 29,5 Monate, die mediane ebenfalls.

Bezüglich der Lokalisation der Fernmetastasen ergab sich folgende Verteilung:

Tab. 14: Lokalisation der Fernmetastasen, n= 100

n= Anzahl

Lokalisation	Anzahl
Skelett	1
Skelett und Lymphknoten pelvin	1

In dem untersuchten Kollektiv von 100 Patienten entwickelten 12 (12%) ein Lokalrezidiv. Davon trat das früheste 5 Monate und das späteste Rezidiv 73 Monate nach Diagnosedatum auf. Durchschnittlich betrug das Auftreten 33,7 Monate und das mediane 27 Monate (der Medianwert nach Seedimplantation: 25 Monate).

Bei 3 Patienten konnte kein Rezidiv Datum ermittelt werden.

### 3.4. Darstellung der Todesfälle nach T-Stadium

Tab. 15: Todesfälle, n= 100

T= Tumor; Ze%= Zeilenprozent; n= Anzahl

	Verstorben		Zeile
	nein	ja	Gesamt
<b>T1c</b>	15	1	16
<b>Ze. %</b>	93,75%	6,25%	
<b>T2a</b>	50	6	56
<b>Ze. %</b>	89,29%	10,71%	
<b>T2b</b>	24	4	28
<b>Ze. %</b>	85,71%	14,29%	
<b>Ges.</b>	89	11	100

6% der T1c-Patienten sind verstorben gegenüber 11% bei T2a und 14% bei T2b.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den T-Stadien ist allerdings nicht gegeben ( $p= 0,71$ ).

Tab. 16: Statistische Signifikanz bezüglich T-Stadien und Verstorbene

T= Tumor; FG= Freiheitsgrad

T-Stadium(3) x Verstorben(2)			
	Chi-Quadrat	Freiheitsgrad (FG)	Irrtumswahrscheinlichkeit p
<b>Pearson Chi-Quadrat</b>	0,6821830	FG=2	$p=0,71099$

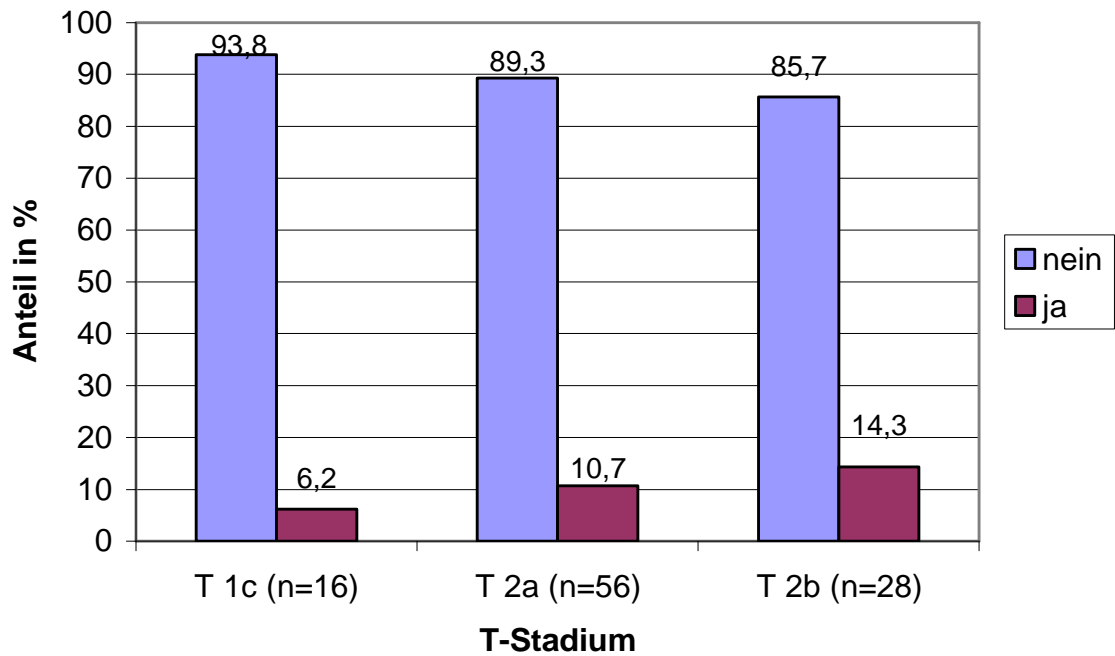


Abbildung 8: Anteil verstorbenen Patienten nach T-Stadium, n= 100

T= Tumor; T-Stadium= Tumorstadium; n= Anzahl

Tab. 17: Todesursachen (tumorassoziiert ja/nein), n=100

n= Anzahl

tumorassoziiert	Anzahl
Ja	4
Nein	7

Von 100 Patienten starben insgesamt 11 (11%), aber nur 4 an den Folgen der Tumorerkrankung.







In der folgenden Abbildung wird der Verlauf des krankheitsfreien Überlebens dargestellt.

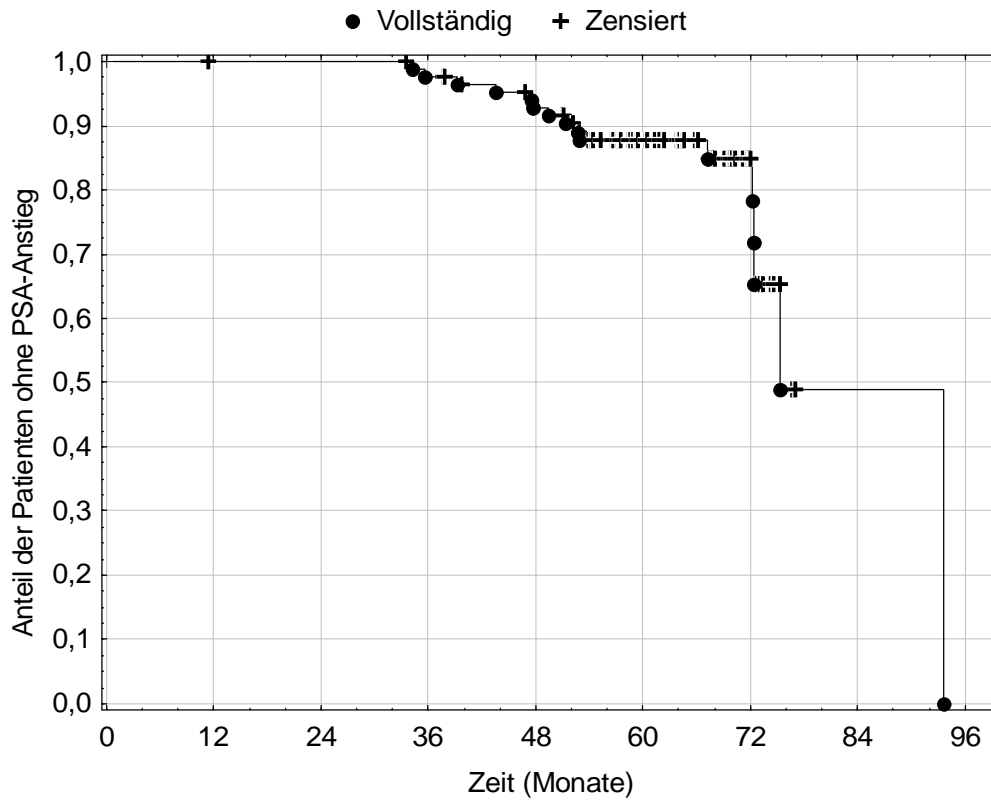


Abbildung 11: Anteil der krankheitsfreien Patienten im Zeitverlauf (Nadir+  $\geq$  0,6 oder Rezidiv oder Todesfall tumorassoziiert), n= 100

PSA= prostataspezifisches Antigen; Nadir= tiefster PSA-Wert nach einer Therapie;  
n= Anzahl

Das krankheitsfreie Überleben betrug:

- nach 24 Monaten (2 Jahre) 100%
- nach 60 Monaten (5 Jahre) 88%
- nach 84 Monaten (7 Jahre) 49%

In der folgenden Abbildung wird der Verlauf des Gesamtüberlebens dargestellt.

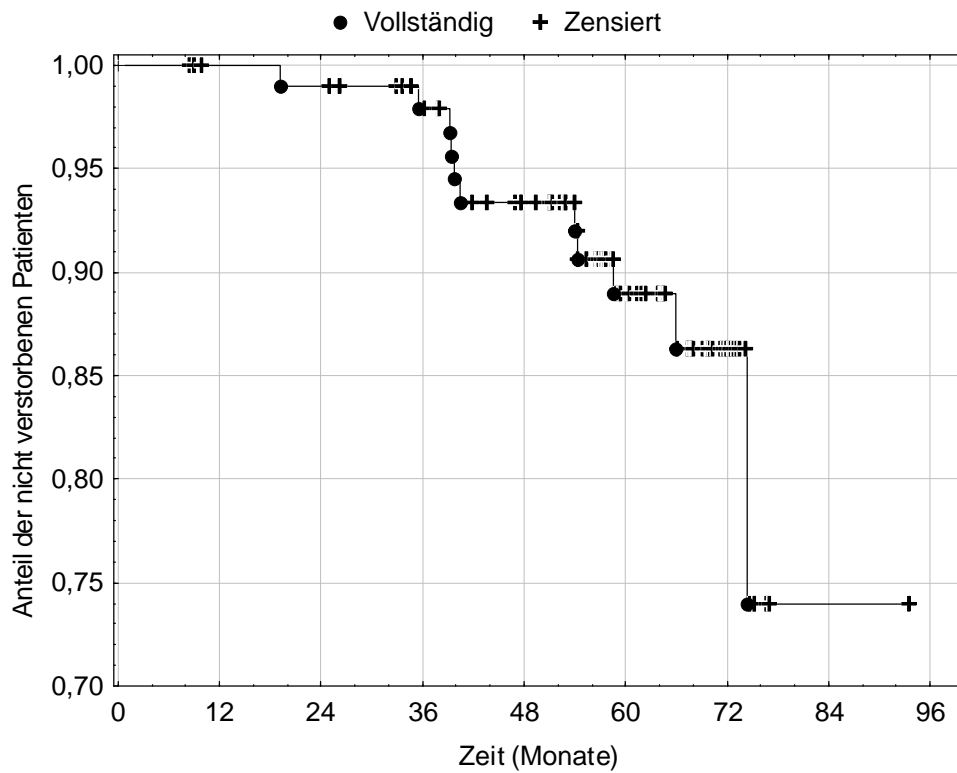


Abbildung 12: Anteil der überlebenden Patienten im Zeitverlauf, n= 100  
n= Anzahl

Das Gesamtüberleben betrug:

- nach 24 Monaten (2 Jahre) 99%
- nach 60 Monaten (5 Jahre) 89%
- nach 84 Monaten (7 Jahre) 74%

### 3.5.2. Vergleich der T-Stadien hinsichtlich des Überlebens

#### 3.5.2.1. PSA-anstiegsfreies Überleben

In der folgenden Abbildung wird das PSA-anstiegsfreie Überleben für einen PSA-Anstieg von  $\geq 0,6$  ng/ml dargestellt:

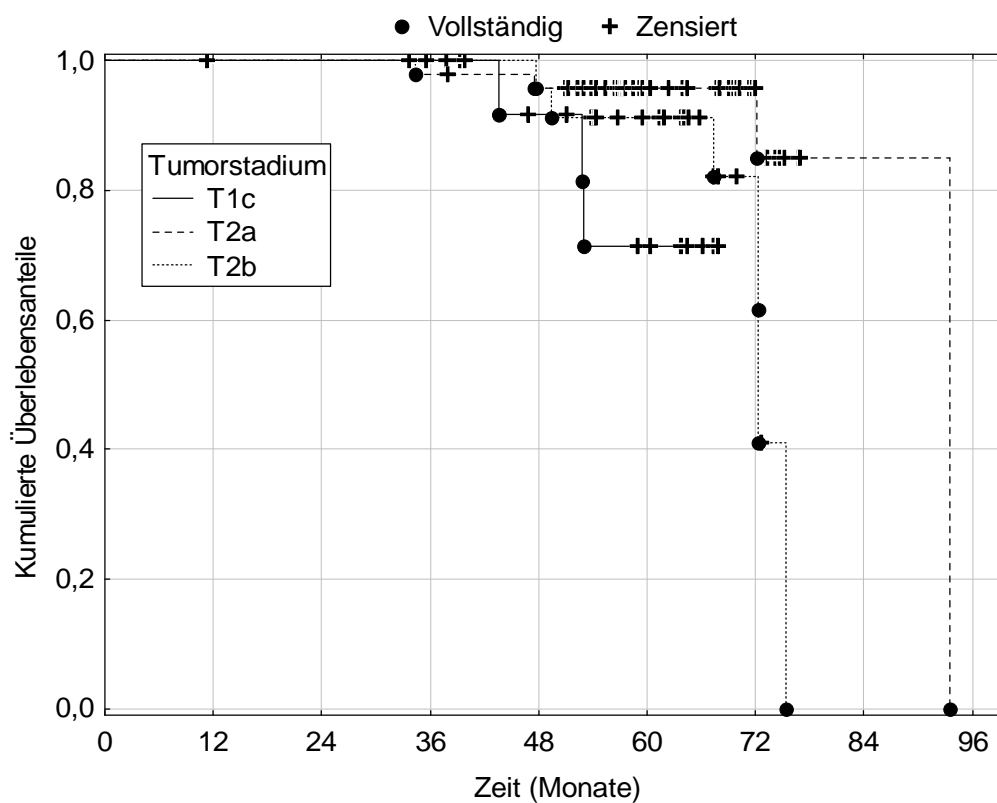


Abbildung 13: Vergleich der 3 Tumorstadien hinsichtlich des Anteil der PSA-anstiegsfreien Patienten im Zeitverlauf (Anstieg= Nadir+  $\geq 0,6$ ), n=88

T= Tumor; Nadir= tiefster PSA-Wert nach einer Therapie; n= Anzahl

In der Gruppe T1c lag nach 60 Monaten der Anteil der nicht Erkrankten bei 70 %, in der Gruppe T2a bei 94 % und in Gruppe T2b bei 91%.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen T-Stadien war nicht nachweisbar ( $p = 0,11$ ).

<b>Chi<sup>2</sup> = 4,39434 FG = 2 p = 0,11113</b>
---

Die folgenden Tabellen zeigen den Anteil der lokalrezidivfreien überlebenden Patienten und das Gesamtüberleben in den einzelnen T-Stadien-Gruppen im Zeitverlauf. Angegeben ist in jeder Tabelle die untere Grenze des Zeitintervalls, für das die folgenden Zahlen gelten (Spalte 1). Es folgt die Anzahl der insgesamt in diesem Intervall noch unter Beobachtung stehenden Fälle (Spalte 2), die Anzahl der in diesem Intervall als zensiert und vollständig ausgeschiedenen Fälle (Spalten 3 und 4), der Anteil der Überlebenden (Spalte 5) und insbesondere der kumulierte Anteil der Überlebenden (letzte Spalte).

### 3.5.2.2. Lokalrezidivfreies Überleben

Tab. 18: Lokalrezidivfreies Überleben nach T- Stadien, n=100

AnzEintr.= Anzahl Eintritt, Anzahl der noch unter Beobachtung stehenden Fälle;

AnzGest.= Anzahl Gestorben; AnzZens.= Anzahl Zensiert;

Kum.%Sr= kumulierter Anteil der Überlebenden; n= Anzahl

Gruppe:T1c					
Monate	AnzEintr.	AnzZens.	AnzGest.	% Überlebende	Kum.%Sr
4,95	15	0	1	93,33	100,00
14,79	14	0	0	100,00	93,33
24,64	14	1	0	100,00	93,33
34,48	13	5	0	100,00	93,33
44,32	8	3	0	100,00	93,33
54,17	5	3	0	100,00	93,33
64,01	2	2	0	100,00	93,33
73,85	0	0	0	0,00	93,33
83,70	0	0	0	0,00	0,00
93,54	0	0	0	0,00	0,00

Gruppe:T2a					
Monate	AnzEintr.	AnzZens.	AnzGest.	% Überlebende	Kum.%Sr
4,95	55	2	0	100,00	100,00
14,79	53	1	0	100,00	100,00
24,64	52	1	3	94,18	100,00
34,48	48	3	0	100,00	94,18
44,32	45	6	0	100,00	94,18
54,17	39	16	0	100,00	94,18
64,01	23	17	0	100,00	94,18
73,85	6	5	0	100,00	94,18
83,70	1	1	0	100,00	94,18
93,54	0	0	0	0,00	94,18

Gruppe:T2b					
Monate	AnzEintr.	AnzZens.	AnzGest.	% Überlebende	Kum.%Sr
4,95	27	0	0	100,00	100,00
14,79	27	0	3	88,89	100,00
24,64	24	2	0	100,00	88,89
34,48	22	0	0	100,00	88,89
44,32	22	2	1	95,24	88,89
54,17	19	8	0	100,00	84,66
64,01	11	10	1	83,33	84,66
73,85	0	0	0	0,00	70,55
83,70	0	0	0	0,00	0,00
93,54	0	0	0	0,00	0,00

In der Gruppe T1c war nach 24 Monaten (Intervall ab 14,79 Monate) der Anteil der nicht Erkrankten bei 93,3 %, nach 5 Jahren (Intervall 54,17) ebenfalls bei 93,3 %.

In der Gruppe T2a war nach 24 Monaten (Intervall ab 14,79 Monate) der Anteil der nicht Erkrankten bei 100 %, nach 5 Jahren (Intervall 54,17) bei 94,2 %.

In der Gruppe T2b war nach 24 Monaten (Intervall ab 14,79 Monate) der Anteil der nicht Erkrankten bei 100 %, nach 5 Jahren (Intervall 54,17) bei 84,7 %.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen T-Stadien war nicht nachweisbar ( $p = 0,35$ ).

<b>Chi<sup>2</sup> = 2,10389 FG = 2 p = 0,34927</b>
---

### 3.5.2.3 Gesamtüberleben

Tab. 19: Gesamtüberleben nach T- Stadien, n=100

AnzEintr.= Anzahl Eintritt, Anzahl der noch unter Beobachtung stehenden Fälle;

AnzGest.= Anzahl Gestorben; AnzZens.= Anzahl Zensiert;

Kum.%Sr= kumulierter Anteil der Überlebenden; n= Anzahl

Gruppe:T1c					
Monate	AnzEintr.	AnzZens.	AnzGest.	% Überlebende	Kum.%Sr
8,43	16	0	0	100,00	100,00
17,88	16	0	0	100,00	100,00
27,34	16	1	0	100,00	100,00
36,80	15	3	1	92,59	100,00
46,26	11	4	0	100,00	92,59
55,71	7	4	0	100,00	92,59
65,17	3	3	0	100,00	92,59
74,63	0	0	0	0,00	92,59
84,08	0	0	0	0,00	0,00
93,54	0	0	0	0,00	0,00

Gruppe:T2a					
Monate	AnzEintr.	AnzZens.	AnzGest.	% Überlebende	Kum.%Sr
8,43	56	2	0	100,00	100,00
17,88	54	1	1	98,13	100,00
27,34	52	2	0	100,00	98,13
36,80	50	1	2	95,96	98,13
46,26	47	8	2	95,35	94,17
55,71	37	17	1	96,49	89,79
65,17	19	14	0	100,00	86,64
74,63	5	4	0	100,00	86,64
84,08	1	1	0	100,00	86,64
93,54	0	0	0	0,00	86,64

Gruppe:T2b					
Monate	AnzEintr.	AnzZens.	AnzGest.	% Überlebende	Kum.%Sr
8,43	28	1	0	100,00	100,00
17,88	27	1	0	100,00	100,00
27,34	26	1	1	96,08	100,00
36,80	24	0	1	95,83	96,08
46,26	23	5	0	100,00	92,08
55,71	18	7	0	100,00	92,08
65,17	11	8	2	71,43	92,08
74,63	1	1	0	100,00	65,77
84,08	0	0	0	0,00	65,77
93,54	0	0	0	0,00	0,00



In der Gruppe T1c war nach 24 Monaten (Intervall ab 17,88 Monate) der Anteil der nicht Erkrankten bei 100 % und nach 5 Jahren (Intervall 55,71) bei 92,6%.

In der Gruppe T2a war nach 24 Monaten (Intervall ab 17,88 Monate) der Anteil der nicht Erkrankten bei 100 % und nach 5 Jahren (Intervall 55,71) bei 89,8%.

In der Gruppe T2b war nach 24 Monaten (Intervall ab 17,88 Monate) der Anteil der nicht Erkrankten bei 100 % und nach 5 Jahren (Intervall 55,71) bei 92,1%.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen T-Stadien war nicht nachweisbar ( $p = 0,97$ ).

**Chi<sup>2</sup> = 0,060455 FG = 2 p = 0,97022**

### 3.5.2.4. Krankheitsfreies Überleben ("Krankheit" = PSA-Anstieg $\geq 0,6$ oder Lokalrezidive oder tumorassoziierte Todesfälle):

In der folgenden Abbildung wird das krankheitsfreie Überleben dargestellt:

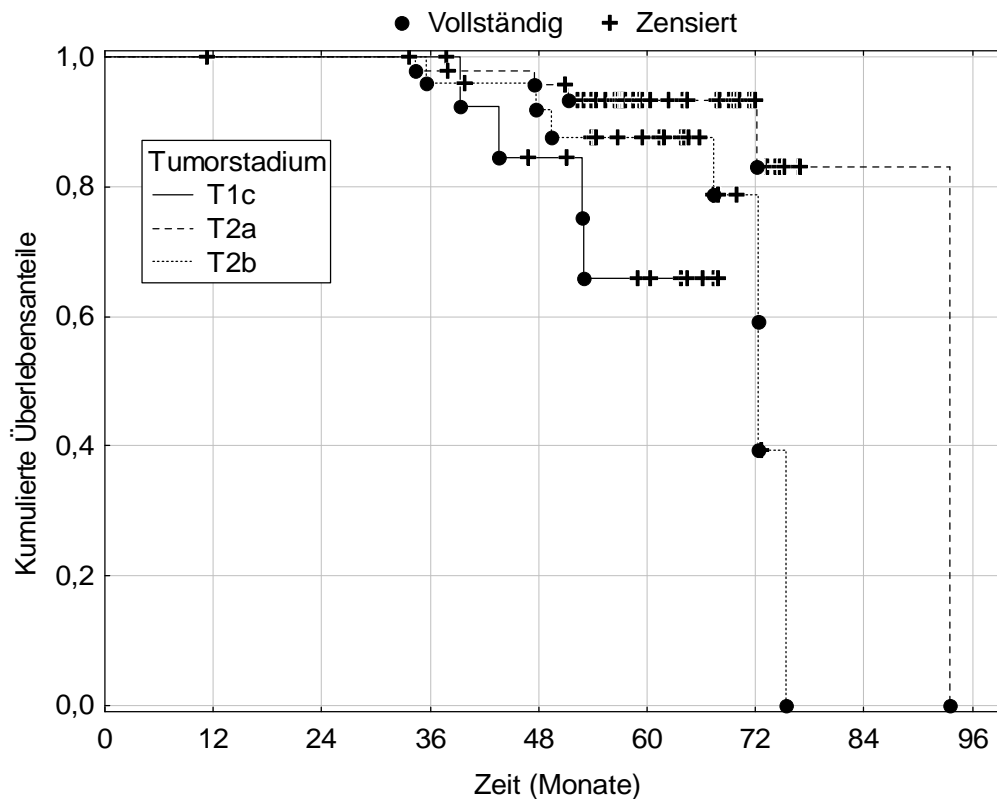


Abbildung 14: Vergleich der 3 Tumorstadien hinsichtlich des Anteil der krankheitsfreien Patienten im Zeitverlauf (Nadir+  $\geq 0,6$  oder manifeste Rezidive oder tumorassoziierte Todesfälle), n=100

Nadir= tiefster PSA-Wert nach einer Therapie; n= Anzahl

In der Gruppe T1c lag nach 60 Monaten der Anteil der nicht Erkrankten bei 67 %, in der Gruppe T2a bei 95% und in Gruppe T2b bei 89%.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den verschiedenen T-Stadien war knapp nicht nachweisbar ( $p = 0,068$ ).

**Chi<sup>2</sup> = 5,38428 FG = 2 p = 0,06775**

## **3.6. Lebensqualität**

### **3.6.1. Allgemeines**

An der zur Erfassung der Lebensqualität angewandten Erhebungsaktion mittels ergänztem QLQ-Fragebogen (insgesamt 61 Detailfragen) bzw. IPSS-Katalog (7 Einzelangaben) beteiligten sich 81 von 100 Patienten des gleichen Kollektivs wie es zur Erfassung der onkologischen Parameter zur Verfügung stand.

Die genannten Fragebogeninhalte nebst den entsprechenden Auswertungsprozentangaben, werden nachstehend aufgelistet. Die Ergebnisdarstellung aller Einzelfragen wird zunächst in 3 Themenbereiche zusammengefasst, die für die Beurteilung der physischen sowie psychischen Folgewirkungen nach Brachytherapie besonders bedeutsam erscheinen. Der dritte Komplex - sonstige Nebenwirkungen - ermöglichte in Anbetracht der hier angesprochenen vielfältigen Verhaltenssituationen eine weitere Differenzierung in 4 abgrenzbare Lebensbereiche.

Ergebnisdiagramme zu ausgewählten Einzelfragen sind dem Anhang (S. 102-104) zu entnehmen.

Ergänzend ist darauf hinzuweisen, dass die Mehrheit der Patienten, die an der Fragebogenaktion teilgenommen haben, zusätzlich eine neoadjuvante Hormontherapie erhalten hatte. Diese kann ihrerseits – auch in Anbetracht von möglichen Nebenwirkungen – ebenfalls die Lebensqualität beeinflussen. Bezüglich Umfang bzw. Abgrenzung dieses Einflusses ließen sich allerdings nach den zu dieser Untersuchung angestellten Erhebungen keine verwertbaren Feststellungen treffen.

### 3.6.2. Urethrale Nebenwirkungen

Der Fragebogen zur Ermittlung des IPSS (siehe Anhang S. 101) beinhaltet sieben Fragen, die jeweils mit 0-5 Punkten bewertet werden. Daraus wird der Gesamtscore zwischen 0 und 35 berechnet.

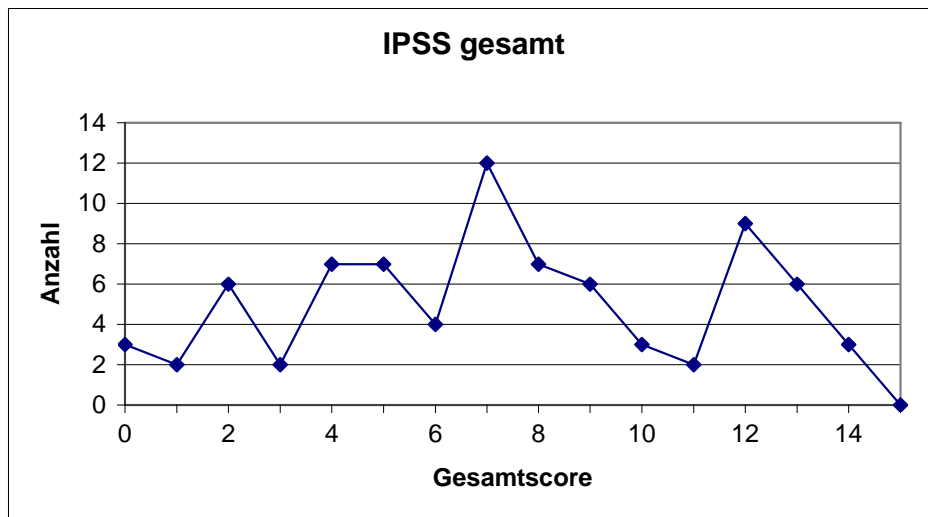


Abbildung 15: Symptomverteilung gemäß IPSS-Bewertung, n=81  
IPSS= Internationaler Prostata Symptomen Score; n= Anzahl

Die Einzelauszählung ergab folgende Patientenverteilung:

IPSS 0- 7:	milde oder gar keine Symptome	:	57%
IPSS 8-19:	mittelgradige Symptome	:	43%
IPSS 20-35:	schwere Symptome	:	0%

Durchschnittsscore : 7,35

Median : 7

Es lag kein Gesamtscore über 14 vor.

Die weiteren zusätzlichen Einzelfragen bezüglich des Miktionsverhaltens gemäß den Nummern 47-51 des entsprechend ergänzten EORTC Kataloges ergaben annähernd zu 90% keine nennenswerten Befindlichkeitsstörungen.

Tab. 20: Fragen bezüglich des Miktionsverhaltens, n=81, Befragungszeitraum März-April 2005

n= Anzahl

Nr.	Frage	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
47.	Hatten Sie Probleme beim Wasserlassen ?	76%	14%	5%	5%
48.	Hatten Sie Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit?	94%	1%	5%	0%
49.	Hatten Sie beim Wasserlassen Schmerzen?	90%	5%	3%	3%
50.	Hatten Sie Probleme den Urin zu halten?	67%	11%	14%	9%
Nr.	Frage	0	1-2	3-5	> 5
51.	Wie viele Vorlagen benötigten Sie pro Tag?	84%	9%	5%	2%

### 3.6.3. Erektile Dysfunktion

Fragen zur Impotenz und den sich hieraus ergebenden weiteren Auswirkungen werden im Erhebungsbogen mit den Nummern 52-61 eruiert.

Eine Aufteilung in sexuelle Aktivität sowie entsprechende Beeinflussung des Partnerschaftsverhältnisses hatte zum Ergebnis, dass zwar bei knapp über der Hälfte aller Patienten stärkere Auswirkungen hinsichtlich Art und Häufigkeit des Sexualverhaltens angegeben werden, jedoch ganz überwiegend hieraus (86%) keinerlei Belastungen der Partnerschaft resultieren.

Tab. 21: Fragen bezüglich des Sexualverhaltens, n=81, Befragungszeitraum März-April 2005

n= Anzahl

Nr.	Frage	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
52.	Hat sich Ihr Geschlechtsleben negativ verändert?	20%	14%	12%	54%
53.	Hatten Sie Missempfindungen an den Geschlechtsorganen?	91%	6%	1%	1%
54.	Hat Ihr sexuelles Interesse nachgelassen?	25%	19%	5%	51%
55.	Hat die Häufigkeit Ihrer sexuellen Aktivität abgenommen?	19%	15%	5%	62%
56.	Hat das Vergnügen an sexueller Aktivität nachgelassen?	21%	15%	9%	56%
57.	Hat Ihre Zufriedenheit mit Ihrer sexuellen Aktivität nachgelassen?	17%	16%	11%	56%
58.	Haben sich daraus Probleme in Ihrer Partnerschaft ergeben?	86%	7%	6%	0%
Nr.	Frage	überhaupt nicht	1-2	3-5	>5
59.	Wie oft hatten Sie während der letzten Woche eine Erektion?	70%	25%	5%	0%
Nr.	Frage	deutlich schlechter	etwas schlechter	unverändert	trifft auf mich nicht zu
60.	Wie beurteilen Sie die Qualität (Dauer, Härte) dieser Erektion(en)?	19%	73%	8%	0%
Nr.	Frage	keine Angaben	nein	Hilfsmittel nötig	
61.	Gab es noch andere Probleme oder Schwierigkeiten in Bezug auf Ihre Sexualität oder in Ihrer Partnerschaft?	98%	1%	1%	

### 3.6.4. Sonstige Nebenwirkungen

Gegenüber den unter 3.6.2. und 3.6.3. primär dargestellten unmittelbar funktionalen Behandlungsauswirkungen berücksichtigen die restlichen Punkte des verwendeten Fragenkataloges (Nr. 1-46) die sonstigen Einwirkungen auf die weitere persönliche Lebensgestaltung. Die Einzelauswertung (s. nachfolgend) der den jeweiligen Antwortmöglichkeiten zugeordneten Beeinträchtigungsgrade (z. B. überhaupt nicht, wenig, mäßig, sehr) ergab ganz überwiegend keinerlei bzw. allenfalls nur geringgradige negative Auswirkungen. Diese beiden Bewertungsvarianten werden im Rahmen des nachfolgenden Bewertungsschemas jeweils zusammengefasst. Im Wesentlichen können folgende Unterbereiche abgegrenzt werden mit entsprechenden prozentualen Beschwerdefreiheitsangaben:

- körperliche Leistungsfähigkeit : 86%
- weiteres physisches Wohlbefinden : 92,2%
- emotionales /mentales Wohlbefinden : 86,5%
- soziales Wohlbefinden : 89,7%

Auch die mediane Berechnung aller hier ausgewerteten Einzelfragen lag innerhalb der sich auf völlige Beeinträchtigungsfreiheit beziehenden Antwortgruppe.

Tab. 22: Fragen zur persönlichen Lebensgestaltung, n=81, Befragungszeitraum März-April 2005

n= Anzahl

Nr.	Frage	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen, z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?	67%	20%	9%	4%
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zumachen?	60%	17%	12%	11%
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	80%	10%	4%	6%
4.	Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?	78%	10%	7%	5%
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	96%	0%	3%	1%
6.	Sind Sie in irgendeiner Weise bei Ihrer Arbeit entweder im Beruf oder im Haushalt eingeschränkt?	75%	16%	4%	5%
7.	Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	73%	14%	6%	7%
8.	Waren Sie kurzatmig?	55%	24%	12%	9%
9.	Hatten Sie Schmerzen?	84%	6%	8%	2%
10.	Mußten Sie sich ausruhen?	59%	20%	19%	2%
11.	Hatten Sie Schlafstörungen?	61%	21%	14%	4%
12.	Fühlten Sie sich schwach?	77%	10%	10%	4%
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	94%	2%	4%	0%
14.	War Ihnen übel?	91%	5%	4%	0%
15.	Haben Sie erbrochen?	98%	1%	1%	0%
16.	Hatten Sie Verstopfung?	80%	14%	6%	0%
17.	Hatten Sie Durchfall?	81%	16%	1%	1%
18.	Waren Sie müde?	65%	19%	14%	2%
19.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	85%	5%	6%	4%
20.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z. B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	70%	16%	12%	1%
21.	Fühlten Sie sich angespannt?	75%	17%	7%	0%
22.	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	67%	12%	20%	1%
23.	Waren Sie reizbar?	81%	16%	2%	0%
24.	Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	74%	16%	6%	4%
25.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	47%	31%	20%	2%
26.	Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	77%	9%	10%	5%

Fortsetzung



Fortsetzung Tab. 22

Nr.	Frage	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
27.	Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein bzw. Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	81%	11%	6%	1%
28.	Hat Ihr Gesundheitszustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	83%	14%	4%	0%
29.	s. Diagramm im Anhang S. 102				
30.	s. Diagramm im Anhang S. 102				
31.	War Ihre Leistungsfähigkeit spürbar vermindert?	67%	21%	9%	4%
32.	Mussten Sie Ihre Essgewohnheiten verändern?	91%	4%	1%	4%
33.	Haben Sie Gewicht verloren?	78%	12%	4%	6%
34.	Hatten Sie Fieber oder Schüttelfrost?	96%	3%	0%	1%
35.	Hat Ihr Appetit zugenommen?	79%	16%	4%	1%
36.	Hatten Sie Schweißausbrüche?	86%	7%	5%	1%
37.	Hatten Sie Hitzewallungen?	90%	5%	4%	1%
Nr.	Frage	0	1-2	3-5	> 5
38.	Wie häufig hatten Sie Durchfall pro Tag?	94%	4%	2%	0%
Nr.	Frage	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
39.	Hatten Sie Blut im Stuhl?	96%	1%	3%	0%
40a)	Hatten Sie Schmerzen beim Hinsetzen?	93%	1%	2%	4%
40b)	Hatten Sie Schmerzen in den Knochen?	84%	12%	4%	0%
40c)	Hatten Sie Schmerzen im Unterleib?	93%	5%	1%	1%
40d)	Hatten Sie Schmerzen an anderer Stelle?	100%	0%	0%	0%
41a)	Nahmen Sie Medikamente gegen Schmerzen ein?	77%	13%	6%	4%
41b)	Wenn ja, wie gut haben Sie geholfen?	0%	26%	5%	68%
42.-45.	s. Diagramme im Anhang S. 103-104				
46.	Hat Ihre Erkrankung negative Auswirkungen auf Ihre Partnerschaft gehabt?	84%	7%	5%	4%

## **4. Diskussion**

### **4.1. Zusammensetzung des Patientenkollektivs**

#### **4.1.1. Altersverteilung**

Das Prostatakarzinom stellt eine Erkrankung des höheren Lebensalters dar. In den meisten klinischen und epidemiologischen Studien wird der Häufigkeitsgipfel um das 71. Lebensjahr angegeben (10, 18, 21). Diese Studie zeigte mit einem Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung von 67,3 Jahren (51,2-81,6) ein deutlich jüngeres Patientengut. 5% waren jünger als 54 Jahre, 9% jünger als 59 Jahre und der Anteil der unter 64-Jährigen betrug schon annähernd 30% (siehe Abb. 5; S. 25).

Andere Literaturhinweise aus den Jahren 2002 bzw. 2004 gehen mit 67,5 und 67,0 Jahren von einem ähnlich niedrigeren Ergebnis aus (17,4).

Hieraus kann m. E. aber keinesfalls zwingend auf eine allmähliche Zunahme des PCA auch bei jüngeren Altersgruppen geschlossen werden. Ursache für diese statistische Altersabsenkung dürfte eher in sensitiveren Diagnosemöglichkeiten, sowie im zunehmenden Vorsorgebewusstsein der Patienten, einhergehend mit einer Herabsetzung der Untersuchungshemmschwelle, zu finden sein.

#### 4.1.2. Staging

Da die Stadien T1a und T1b im zu untersuchenden Patientenkollektiv nicht enthalten waren, sowie die Stadien T3-4 ausgeschlossen wurden, handelt es sich somit um ein selektiertes Patientengut. Deshalb ist die Verteilung der TNM-Klassifikation nur für den Anwendungsbereich der BRT repräsentativ. Eine deutliche Mehrzahl der diagnostizierten Patienten mit 56% gehörten der Gruppe T2a an (T1c:16%, T2b:28%). Dieses Ergebnis entspricht auch anderen bereits vorhandenen Vergleichsstudien zur BRT (3, 32). Bezüglich weiterer patientencharakteristischer Merkmale wie initialer PSA-Wert, Prostatavolumen und Gleason-Score entspricht die Datengrundlage der vorliegenden Arbeit ebenfalls vergleichender Literatur (3, 19). Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die BRT im Wesentlichen ohnehin nur für die Niedrigrisikogruppe mit den dort maßgeblichen Parametern konzipiert worden ist. Dies entspricht zudem den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft urologische Onkologie und der deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (46). Hierauf basieren auch die eng begrenzten Einschlusskriterien für diese Therapieform. Den klinischen Vorerfahrungen entsprechend ist die BRT bei Mittel- und Höherrisikogruppen weniger bzw. überhaupt nicht geeignet.

## **4.2. PSA- Werte nach T-Stadium**

### **4.2.1. PSA-Anstieg / biochemisches Rezidiv**

Die Studie untersuchte zunächst die PSA-Entwicklung ab Behandlungsbeginn, sowohl hinsichtlich der Verlaufsform (Abfall, idem, Anstieg) wie auch getrennt nach T-Stadien (T1c,T2a,T2b).

Die fortlaufende PSA-Kontrolle dient in erster Linie dem Zweck, bereits labormäßig möglichst verlässliche Hinweise für das Auftreten von erneuten Krankheitsprozessen zu erhalten, die zu weiteren Diagnose- bzw. Behandlungsmaßnahmen Anlass geben könnten. Die Frage, ab welchem Anstiegswert hierbei von einer erhöhten Beobachtungsnotwendigkeit bzw. von einem biochemischen Prozess mit bereits relativ hoher Rezidivwahrscheinlichkeit gesprochen werden kann, wird in der Literatur nicht einheitlich beantwortet. Die unterschiedlichen vorhandenen Studien lassen je nach Untersuchungsziel eine breite Spannweite erkennen, unter anderem: Nadir +0,2 ng/ml; Nadir+ 0,6 ng/ml; Gesamtanstieg von 1,5 ng/ml; dreimaliger Anstieg von 0,2 ng/ml= ASTRO-Kriterium von 1997; Nadir +2 ng/ml= ASTRO-Kriterium von 2007 für die BRT. Danach unterscheidet sich selbstverständlich auch die Trefferquote für das tatsächliche Auftreten eines späteren Rezidives (vgl. nachfolgend).

Mehrheitlich liegen den in der Vergangenheit angestellten Untersuchungen und Studien allerdings die bisher gültigen ASTRO-Kriterien zugrunde, die einen konsekutiven, in bestimmten Zeitabständen ermittelten PSA-Anstieg von dreimal  $\geq$  0,2 ng/ml beinhalten. Eine unmittelbare Übertragung dieser Kriterien auf die jeweiligen statistischen Berechnungen im Rahmen der vorliegenden Arbeit (vgl. nachstehend 4.2.2) scheiterte aber bezüglich der zeitlich relevanten PSA-Dokumentierung an der Unvollständigkeit bzw. Undifferenziertheit des zu Verfügung gestellten Datenmaterials, welches insoweit teilweise auf Fremangaben der nachbehandelnden Ärzte beruhte. Es war deshalb zunächst zu prüfen, welches PSA-Kriterium aufgrund der vorliegenden Datenlage ersatzweise

angewandt werden kann, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien möglichst näherungsweise zu erreichen. Die vorhandenen PSA-Angaben lassen einheitlich lediglich absolute Anstiegswerte nach Erreichen des Nadir erkennen. Daher erschien als Näherungswert für die Definition des biochemischen Rezidives am ehesten die Berücksichtigung eines einmaligen Differenzwertes von 0,6 ng/ml geeignet, der nachfolgend allen weiteren Arbeitsschritten zu Grunde gelegt wird.

Darüberhinaus war zu beachten, dass es in der postoperativen Phase etwa 1-2 Jahre lang auch zu vorübergehenden PSA-Anstiegen unklarer Genese kommen kann (Bounce-Phänomen), die keine typischen Rezidivindikatoren darstellen. Gemäß klinischen Erfahrungen ist daher für den Ansatz entsprechend statistischer Auswertungen – wie auch der vorliegenden Arbeit zu Grunde liegend – mindestens ein Zeitraum von 2 Jahren abzuwarten.

#### **4.2.2. Allgemeine Ergebnisse**

Dem vorstehend beschriebenen PSA-Kriterium entsprechen hiernach folgende Werte: Bei 13 Patienten (14,8%) war ein entsprechender Anstieg (biochemisches Rezidiv) festzustellen. Alle nachfolgenden 7 manifesten Rezidive (8%) waren miterfasst. Für 6 Patienten lag weiterhin eine bestehende latente Rezidivprognose vor.

Bei Anwendung der neuen ASTRO-Kriterien aus dem Jahre 2007 (Nadir +2,0 ng/ml) hingegen, würde sich zwar eine Reduzierung der PSA-Rezidivfälle auf 10 (11,4%) ergeben – allerdings wäre ein manifestes Rezidiv nicht miterfasst worden. Somit hätte sich zumindest im Rahmen dieser Studie eine geringere Patientenverunsicherung zu Lasten der Prognosegenauigkeit ausgewirkt. Unabhängig hiervon wäre aber aufgrund noch fehlender Vergleichsstudien eine Anwendung dieser Kriterien hier ohnehin nicht in Betracht gekommen.

Als erstes Zwischenergebnis ist daher festzuhalten, dass im Rahmen der vorliegenden Untersuchung zur BRT unter Berücksichtigung des genannten Beurteilungsmaßstabes (Nadir +0,6 ng/ml) bei 13 von 88 Patienten (14,8%)

nachträglich ein als biochemisches Rezidiv einzustufender erneuter PSA-Anstieg aufgetreten ist, der sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes in 7 Fällen (8%) zu einem manifesten Rezidiv entwickelt hatte.

Diese Werte gilt es jetzt mit anderen Untersuchungsergebnissen zur BRT bzw. zu den übrigen Therapieformen (Rpx, EBRT) zu vergleichen.

#### **4.2.2.1. Vergleich mit anderen Studien zur BRT**

Eine Vergleichsstudie von McMullen zur LDR-Brachytherapie aus dem Jahre 2004 (39) ergab innerhalb des identischen Beobachtungszeitraumes eine PSA-Rezidivrate nach ASTRO-Kriterien (1997) in Höhe von 14,3%. Dies entspricht ziemlich genau dem entsprechenden Ergebnis der vorliegenden Untersuchung (14,8%).

#### **4.2.2.2. Vergleich mit sonstigen Therapieoptionen**

In einer zusammenfassenden Darstellung von Bliemeister zur Diagnose und Therapie des Prostatakarzinoms (6) wird bezüglich der PSA-Entwicklung im Anschluss an eine Radikaloperation ein PSA-Anstieg von etwa 36% angegeben. Ungefähr in der Hälfte dieser Fälle entwickelte sich hieraus auch ein klinisch manifestes Rezidiv. Zwar ist der maßgebliche Beobachtungszeitraum hierfür nicht genannt, jedoch entspricht das etwa hälftige Verhältnis in etwa auch demjenigen, welches sich nach Auswertung der vorliegenden Studie zur BRT (13 zu 7) errechnen lässt.

### 4.2.3. PSA-anstiegsfreies Überleben

Im Rahmen der hier anzustellenden, in Intervallen gestaffelten Überlebenszeitanalyse wird hinsichtlich der zugrunde liegenden Auswahlkriterien ebenfalls auf die unter 4.2.1. genannten Gründe hingewiesen. Die statistische Berechnung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen T- Stadien ( $p=0,11$ ). Die weitere Auswertung in dieser Arbeit erfolgt daher als Gesamtdarstellung (Abb. 9; S. 49).

Nach 24 Monaten (2 Jahre) waren noch 100 %, nach 60 Monaten (5 Jahre) noch 92% und nach 84 Monaten (7 Jahre) noch 51 % der Patienten PSA-anstiegsfrei. Die dargestellte PSA-Verlaufskurve zeigt als Charakteristikum zunächst einen relativ längeren krankheitsfreien Verlauf mit allenfalls geringen PSA-Veränderungen (etwa bis zum 5. Jahr), an den sich dann ein Zeitraum mit deutlicher PSA-Anstiegszunahme anschließt.

Dieser typische Kurvenverlauf ist im Wesentlichen auch der Vergleichsliteratur zu entnehmen.

#### 4.2.3.1. Vergleich mit anderen Studien zur BRT

Gemäß der festgestellten Kurvenverlaufscharakteristik wird in den ersten 5 Jahren in allen hier zur BRT ausgewerteten Vergleichsstudien i.d.R. nicht auf konkrete Zwischenwerte abgestellt, da diesen insoweit kaum ein größerer Aussagewert beizumessen ist. In der hier durchgeführten Untersuchung ergab sich z. B. nach 24 Monaten immer noch eine Krankheitsfreiheitsrate von 100%. Lediglich in einer Studie von Borchers (7) wird nach 3 Jahren eine Rezidivfreiheitsquote von nur noch 85% genannt.

Der eigentlich kritische Zeitpunkt für einen erneuten relevanten PSA-Anstieg beginnt in allen Vergleichsstudien aber erst etwa ab dem 5. Jahr. Abgesehen von einer Studie von Beyer (8) mit 71%, die allerdings auf einer modifizierten Anwendung der ASTRO-Kriterien beruht, zeigen diese Vergleichsstudien zu dem genannten Zeitpunkt eine Werteskala von 82%-97% (11, 15, 31, 32, 39, 70). Die vorliegende Untersuchung hatte hierzu 92% ergeben.

Danach sinken die Werte bis zur nächsten relevanten Marke nach 7 Jahren deutlich ab. Die entsprechenden Werte in verschiedenen Studien liegen zwischen 64% und 76%, (8, 11, 31) bzw. 90% (15). In vorliegender Untersuchung ließen sich, abweichend von allen anderen bisher ermittelten Vergleichswerten, allerdings nur 51% errechnen. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass dieser Wert - wie dargestellt - nicht auf einer exakten Anwendung der ASTRO-Kriterien beruht und ihm deshalb als Einzelwert auch keine ausschlaggebende Bedeutung beigemessen werden kann.

Trotz Berücksichtigung vereinzelter untypischer Abweichungen kann somit für die BRT gemeinsam doch eine in etwa übereinstimmende PSA-Verlaufsform sowohl in zeitlicher Hinsicht wie auch im Wesentlichen bezüglich der absoluten Wertspannen nach 5 bzw. 7 Jahren festgestellt werden (5 Jahre: 82%-92%; 7 Jahre: 64%-90%).

Ein Vergleich dieses Ergebnisses nunmehr mit den übrigen Therapieformen der perkutanen Bestrahlung bzw. Radikaloperation ergab Folgendes:



#### 4.2.3.2. Vergleich mit sonstigen Therapieoptionen

Auch zur perkutanen Strahlentherapie werden für die ersten 5 Jahre keine relevanten Zwischenwerte angegeben.

Der 5-Jahresschnitt in den hierzu existierenden Vergleichsstudien (11, 31, 70) ergibt mit Werten zwischen 81% und 97% keinen Unterschied zu den entsprechenden Werten nach BRT (82%-97%, hier: 92%). Lediglich die bereits zur BRT erwähnte Studie von Beyer kommt wiederum bei Anwendung modifizierter Anwendung der ASTRO-Kriterien auf vergleichsweise niedrige 69% (8).

Nach 7 Jahren ergibt die Studie von Kupelian (31) 82%. Beyer kommt auch hier aus den bereits genannten Gründen nur auf 60% (8). Somit geben also die nach BRT insgesamt ermittelten Zahlenwerte (64%-90%) keine Hinweise auf eine geringere Wirkungseffizienz im Rahmen ihres Anwendungsgebietes bei Niedrigrisikogruppen gegenüber der perkutanen Strahlentherapie.

Eine weitere Gegenüberstellung der Ergebnisse zur BRT zu denjenigen nach Totaloperation, ist zunächst ebenfalls dadurch gekennzeichnet, dass nach 2 bzw. 3 Jahren nicht überraschend hohe Werte mit 97% bzw. 96% vorliegen (7,67).

Bei 5 Jahren liegt die Spanne - identisch mit den Werten zur perkutanen Strahlentherapie - ebenfalls zwischen 81% und 97% (11, 15, 31, 67). Die bereits genannten Werte für die BRT insgesamt lagen bei 82%- 97%, die der vorliegenden Arbeit bei 92%.

Bei 7 Jahren liegen Untersuchungsergebnisse mit Werten zwischen 76% und 90% vor (BRT: 64%-90%). In der Studie von Kupelian wird hierbei von Gleichwertigkeit zwischen Rpx (76%) und BRT (75%) ausgegangen (15, 31). Eine 8-Jahresüberprüfung hatte 80% zum Ergebnis (27). Vereinzelt 10-Jahresergebnisse kommen auf 70%-90% (11, 28).

Aus den vorliegenden Daten, die zunächst eine Gleichwertigkeit der BRT zur EBRT dokumentieren, ist im Wesentlichen aber auch keine Einschränkung der zeitlichen Wirkungsweise gegenüber der Rpx ablesbar. Etwaige statistische Ergebnisdifferenzen allein im 7-Jahresvergleich treten jedenfalls schon in

Anbetracht der jeweiligen Parametergestaltungsvielfalt nicht so ausgeprägt in Erscheinung, dass allein hierauf die Aussage eines geringeren klinischen Wirkungsgrades der BRT bei Niedrigrisikogruppen gestützt werden könnte. Grundsätzlich kann also die moderne Strahlentherapie abhängig vom Tumorstadium, dem initialen PSA-Wert und dem Gleason-Score, nach dem jetzt vorliegenden Erkenntnisstand auch im Langzeitvergleich ähnlich gute Ergebnisse bezüglich lokaler Kontrollen liefern wie die Rpx (63).

### **4.3. klinisch manifeste Rezidive nach T- Stadium**

#### **4.3.1. Allgemeine Ergebnisse**

Ein weiteres Untersuchungsziel der Studie bezog sich auf das Auftreten von manifesten Rezidiven hinsichtlich Häufigkeit, Abhängigkeit vom T-Stadium, sowie Lokalisation des erneuten Tumorwachstums. Auch hier zeigte sich keine statistische Signifikanz zwischen den einzelnen T-Stadien ( $p= 0,16$ ). Jedoch lagen wie – zu erwarten war – die höchsten Rezidivraten in der vorliegenden Studie (T1c-T2b) mit 21% im Stadium T2b. Die mediane Zeitspanne für ein Rezidivaufreten betrug 27 Monate.

In unserem Kollektiv entwickelten 2 Patienten (2%) Fernmetastasen, die im Skelettsystem und in den Lymphknoten auftraten (s. Tab. 14; S. 46). Diese Lokalisation der Metastasen entspricht der auf bisherigen klinischen Erfahrungen beruhenden charakteristischen Verteilungsstruktur. Danach finden sich die häufigsten Metastasen des PCA in 70% der Fälle in den Knochen und den Lymphknoten (22).

Indiz für die Wirkungsweise einer Therapieform ist zunächst die Zahl der Fälle, in denen es innerhalb eines bestimmten Zeitraumes zum erneuten Auftreten der Krankheit d. h. zum Auftreten eines manifesten Rezidives gekommen ist. In vorliegender Studie traten innerhalb des Beobachtungszeitraumes in 12% der Fälle Rezidive auf. In einer Vergleichsstudie von Battermann (3) ebenfalls zur

BRT, werden 10% Lokalrezidive genannt. Als entsprechende Zahl zur Rezidivquote nach Totaloperation wird in einer Studie von Holmberg (27) 13,4% angegeben.

Ein Unterschied zwischen den einzelnen Therapieansätzen lässt sich hieraus nicht ableiten.

#### **4.3.2. Lokalrezidivfreies Überleben**

Bei der Betrachtung des zeitlichen Auftretens der manifesten Rezidive beträgt das rezidivfreie Überleben nach 24 Monaten (2 Jahre) noch 96 %, nach 60 Monaten (5 Jahre) noch 91% und nach 84 Monaten (7 Jahre) noch 83 %. Eine signifikante Trennung zwischen den einzelnen T-Stadien konnte hier statistisch gleichfalls nicht ermittelt werden ( $p= 0,35$ ). Die maßgebliche graphische Gesamtdarstellung (Abb. 10; S. 50) lässt im Gegensatz zum PSA-Anstiegsverhalten (Abb. 9; S. 49) keine ausgeprägte Charakteristik erkennen. Es kommt zu einem eher gleichmäßigen zeitlich gestaffelten Auftreten der Rezidivfälle innerhalb des Beobachtungszeitraumes. Jedenfalls ist hier noch keine Zeitspanne erkennbar, in der eine besondere Häufigkeit des Auftretens von Rezidiven zu verzeichnen wäre. In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass zwischen PSA-Progression und Eintritt eines manifesten Rezidives i.d.R. ein individuell langer Zeitraum verstreicht, der vielfach über den Beobachtungszeitraum hinausgeht. Eine zentrale Bedeutung für die Beurteilung der Wirkungsweise einer Therapieform könnte einer solchen Dokumentation somit nur bei erheblich längerer Auswertungszeit zukommen. Der medizinischen Literatur sind daher auch kaum nennenswerte vergleichbare Zahlenangaben zu entnehmen.

## **4.4. Todesfälle nach T- Stadium**

### **4.4.1. Allgemeine Ergebnisse**

Ausgehend von einer medianen Beobachtungszeit von ca. 5 Jahren starben in der hier untersuchten Fallgruppe insgesamt 11 Patienten (11%), wobei mit 14,3% die höchsten Mortalitätsraten im Stadium T2b auftraten (T1c: 6,3%, T2a: 10,7%; s. Tab. 15; S. 47). Allerdings konnte keine statistische signifikante Aufteilung bezüglich der einzelnen T-Stadien ( $p=0,71$ ; Tab. 16; S. 47) errechnet werden. Das mittlere Diagnosealter betrug 67 Jahre und das mediane Todesalter von neun Patienten lag bei 76,3 Jahren. In den zwei restlichen Fällen war der Todeszeitpunkt nicht zu ermitteln.

Andere Literaturstellen gehen von einem mittleren Alter von 78 Jahren aus (10). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass der vorliegenden Arbeit ein eher jüngeres Diagnosedurchschnittsalter zugrunde liegt (siehe 4.1) und dies deshalb auch mit einem entsprechend abgesenktem Sterbealter korrelieren dürfte.

Im Übrigen starben tumorassoziiert nur vier (4%) der elf Patienten, deren medianes Todesalter 77,8 Jahre betrug – wohingegen die nicht tumorassoziierten Sterbefälle (7%) ein mittleres Alter von lediglich 72,4 Jahren aufwiesen. Diese Altersdifferenz erklärt sich - im Unterschied zu den meisten anderen Krankheitsursachen - allein schon aus dem im Allgemeinen höheren Diagnosealter des Prostatakarzinoms (10).

#### **4.4.1.1. Vergleich mit anderen Studien zur BRT**

Eine Vergleichsstudie (3) mit ähnlichen Parametern kommt tumorassoziiert auf 5,2% (hier 4%) bzw. nicht tumorassoziierten 7,2% (hier 7%), zusammen also 12,4% (hier 11%).

In einer weiteren Studie lagen die entsprechenden Werte zwar bei 8,5% bzw. 28,4%, zusammen also 36,8% (5). Diese erheblich höheren Werte dürften aber mit dem ebenfalls erheblich höheren Diagnosedurchschnittsalter von 73 Jahren

erklärbar sein, da mit zunehmendem Alter die allgemeine Lebenserwartung ohnehin abnimmt. Hierauf weist schon die hohe Zahl der nicht tumorassoziierten Fälle von 28,4% hin. Eine dritte Vergleichsstudie erbrachte demgegenüber mit 1,2% bzw. 2,1%, zusammen also 3,3%, viel niedrigere Ergebnisse. Hier wiederum kommt eindeutig die kurze Beobachtungszeit von lediglich ca. 2,5 Jahren zur Auswirkung (41).

Zusammenfassend lässt sich somit, trotz unterschiedlicher Zahlenergebnisse in den einzelnen Studien je nach Parametergestaltung, dennoch ein weitestgehend einheitliches Mortalitätsverhalten nach BRT zwischen 11% und 12% bei einer 5-jährigen Beobachtungszeit erkennen.

#### **4.4.1.2. Vergleich mit anderen Therapieoptionen**

Die weitere Frage, ob überhaupt bzw. bei welchen Krankheitskonstellationen die BRT als klinisch bedeutsame alternative Behandlungsform in Betracht zu ziehen ist, ist nicht zuletzt auch an der Höhe der Sterbequote gegenüber den herkömmlichen Behandlungsmethoden (EBRT, Rpx) ausgerichtet. Ein Vergleich mit entsprechenden hierzu vorhandenen Studien ergab folgendes Bild:

Eine in etwa vergleichbare Untersuchung von Holmberg et al. aus dem Jahr 2002 zur Sterblichkeit nach radikaler Prostatektomie (Tumorstadien T1b-T2, mediane Beobachtungszeit 6,2 Jahre) ergab gegenüber den hier ermittelten Werten (11%) eine Gesamttodesrate von 15,3%. Tumorassoziiert 4,6% (hier 4%), nicht tumorassoziiert 10,7% (hier 7%). Nicht bekannt ist allerdings das durchschnittliche Diagnosealter (27).

Demgegenüber sind einer anderen Studie von Potters et al. aus dem Jahr 2004 (T1a-T2b) nach einer Beobachtungszeit von 4,8 Jahren nur 3,4% Todesfälle zu entnehmen. Auch hier fehlen aber Angaben über das mediane Diagnosealter, welches für die Höhe der Sterbequote mit von ausschlaggebender Bedeutung ist (53).

Zwar sind auch Studien bekannt, in denen eine Sterbequote nach Rpx von sogar 0% angegeben wird (7, 58). Da diese aber auf einer erheblich niedrigeren Beobachtungszeit (2,3 bzw. 3 Jahre) basieren, sind diese Studien für die hier vorzunehmende Auswertung ohne Aussagekraft.

In der oben genannten Studie von Potters (53) sind auch Angaben zur Sterbequote nach externer Strahlentherapie enthalten. Hiernach beträgt die Gesamtsterbequote 4,4%. Eine Trennung in tumorassoziiert bzw. nicht tumorassoziiert erfolgte nicht. Gleichfalls ist ein Diagnosealter nicht angegeben.

Die Mortalitätsrate nach BRT liegt somit innerhalb dieser Ergebnisspanne. Daher stellt die vorstehend in Erscheinung getretene, wohl auch auf unterschiedlichster Parametergestaltung beruhende Datenvielfalt, jedenfalls keine sichere Grundlage dar, um Anwendungsvorteile und -nachteile der einzelnen klassischen Therapieformen gegenüber der BRT definitiv beurteilen zu können.

#### **4.4.2. Gesamtüberleben**

Auch im Rahmen der Gesamtüberlebensanalyse traten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen T-Stadien auf ( $p= 0,97$ ). Deswegen erfolgen die weiteren Aussagen zum Gesamtüberleben unter Zusammenfassung der einzelnen T-Stadien gemäß der graphischen Darstellung in Abb. 12; S. 52. Hiernach betrug das Gesamtüberleben nach 24 Monaten (2 Jahre) noch 99%, nach 60 Monaten (5 Jahre) noch 89% und nach 84 Monaten (7 Jahre) noch 74 %. Diese Werte entsprechen bereits vorhandenen Vergleichsstudien.

#### **4.4.2.1. Vergleich mit anderen Studien zur BRT**

Aus einer im Jahr 2004 veröffentlichten Studie von Batterman, Boon und Moerland ergeben sich für die 5-Jahres-Überlebensrate 85% und für die 7-Jahres-Überlebensrate 76% (4). Weitere Untersuchungen, beschränkt auf die 5-Jahres-Überlebensrate, zeigen im Wesentlichen ein ähnliches Bild (5, 32).

Somit bestätigt das Resultat der vorliegenden Arbeit den bereits aus bisherigen Untersuchungen gewonnenen Eindruck, dass der BRT auch bezüglich der Frage des Gesamtüberlebens ein einheitlicher Wirkungsgrad zukommt. Nachdem also die BRT innerhalb ihres Anwendungsbereiches vornehmlich bei Niedrigrisikogruppen in etwa gleiche Ergebnisse zeigt, wäre jetzt darüber hinaus für den Wirkungsgrad der BRT von besonderem Interesse, wie sich – neben der Bewertung zur konkreten Todesfallquote (s. 4.4.1.) – ergänzend auch die statistischen Überlebensraten im Vergleich zu anderen Therapieformen ( EBRT und Rpx) darstellen, sofern diese bei vergleichbaren Risikogruppen angewandt worden sind.

#### **4.4.2.2. Vergleich mit anderen Therapieoptionen**

Einer Studie zur Radikaloperation (67) sind für 24 Monate 97%, für 60 Monate 88% und für 84 Monate 82% zu entnehmen. Die entsprechenden Werte der vorliegenden Arbeit sind 99%, 89% und 74%.

Zur perkutanen Strahlentherapie werden in einem literaturauswertenden Gutachten des Medizinischen Dienstes der Krankenkassen (11) als Überlebensraten nach 5 Jahren 68-93% genannt.

Der Vergleich mit diesen vorhandenen Literaturangaben zeigt also, dass auch hier die BRT keinerlei geringere Ergebnisse aufzuweisen hat.

#### 4.5. Krankheitsfreies Überleben

“Krankheit“ wird in nachfolgender Darstellung sowohl als biochemisches und/oder manifestes Rezidiv, als auch als tumorassoziierter Tod definiert. Bezüglich der zusätzlichen Aussagekraft einer solchermaßen erweiterten Darstellung hat die hier vorgenommene Datenauswertung jedoch ergeben, dass keine gravierenden Abweichungen gegenüber der PSA-Anstiegsentwicklung gem. 4.2. erkennbar sind. Dies deshalb, weil jedenfalls bei dem hier untersuchten Patientengut sowohl bei Tod, als auch bei manifestem Rezidiv, in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle zuvor auch ein entsprechend relevanter PSA-Anstieg zu verzeichnen war. Die jeweilige zusätzliche Fallgestaltung (Tod, Rezidiv) ist somit bereits zahlenmäßig berücksichtigt. Dies zeigt deutlich ein Vergleich der graphischen Darstellung Abb. 9; S. 49 und Abb. 11; S. 51. Dies dürfte auch der Grund dafür sein, dass der medizinischen Literatur kaum gesonderte Darstellungen zum krankheitsfreien Überleben zu entnehmen sind.

Darüber hinaus wird eine vergleichende Gegenüberstellung infolge unterschiedlicher Begriffsdefinitionen für “krankheitsfrei“ zusätzlich erschwert.

Wie bereits schon mehrfach festgestellt, ergab die statistische Auswertung im Rahmen der vorliegenden Arbeit selbst zunächst auch hier keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen T-Stadien ( $p=0,07$ ). Die Krankheitsfreiheitswerte bei 2, 5 und 7 Jahren sind gemäß den vorstehenden Ausführungen mit den PSA-Anstiegswerten beinahe identisch.

Anderweitige Erkenntnisse zur Vergleichbarkeit zwischen BRT, EBRT und Rpx sind hieraus somit nicht zu gewinnen. In einer Studie von Potters et al. aus dem Jahr 2004 bezüglich krankheitsfreiem Überleben sind nach medianem Follow-up von 58 Monaten keine Unterschiede zwischen den 3 Behandlungsgruppen nachweisbar (53).



## **4.6. Lebensqualität**

Bei der Frage, welche Therapiealternativen mit welchen Wirkungsgraden (insbesondere Überlebenszeiten) im Einzelfall zur Verfügung stehen bzw. in Betracht kommen, sind über den reinen klinischen Behandlungserfolg hinaus auch potentielle Nebenwirkungen, die im weitesten Sinne unter dem Sammelbegriff verbleibende Lebensqualität zusammengefasst werden können, gegeneinander abzuwägen. Ein abgrenzbarer Einfluss der im Rahmen dieser Studie teilweise verabreichten neoadjuvanten Hormontherapie konnte aufgrund der Untersuchungsergebnisse nicht festgestellt werden und kann deshalb bei der weiteren Ergebnisdiskussion vernachlässigt werden.

Untersucht wurden urethrale, erektile und sonstige die Lebensqualität kennzeichnende Folgewirkungen.

### **4.6.1. Urethrale Nebenwirkungen**

Während des operativen Eingriffs selbst kommt es durch das Implantieren der Seeds zu traumatischen Verletzungen von Prostata und Umgebungsorganen mit entzündungsbedingten Funktionsauswirkungen auf die Urethra bereits im unmittelbaren nachoperativen Verlauf. Die vorliegende Untersuchung will aber in erster Linie nicht die Prostatafunktion als solche, sondern vielmehr die radiogene Langzeitwirkung der implantierten Seeds auf die Harnfunktion bzw. Urinkontinenz untersuchen. Die Auswertung des IPSS-Fragebogens mit den hauptsächlich zahlenmäßig verifizierbaren objektiven Angaben zum Miktionsverhalten zeigt, dass in über der Hälfte der Fälle (54%) entweder gar keine oder lediglich moderate Hinweise auf eine mögliche Prostatasymptomatik gegeben waren. Der mediane Gesamtscore lag bei 7. Vergleichszahlen bezüglich ähnlicher Erhebungen im Rahmen anderer Brachytherapiestudien (68, 38) zeigen hierzu trotz unterschiedlicher Zeitdifferenz zwischen Behandlung und Kontrolle keine nennenswerten Abweichungen (8,0; 7,6).

Auch die Auswertung der sonstigen zusätzlichen Einzelfragen des erweiterten EORTC-Fragebogens, die die Harnsymptomatik im Übrigen betreffen und auch die damit im Zusammenhang stehenden Befindlichkeitseinschätzungen abfragen (Nr. 47-51), hatte mit annähernd 90% geäußelter Zufriedenheit ein hervorragendes Ergebnis. Das heißt, dass die IPSS- Symptomhinweise nicht zwingend mit subjektiv beeinflussten Bewertungen korrelierten.

Innerhalb der urethralen Nebenwirkungen kommt der Harninkontinenz für die empfundene Lebensqualität der Patienten verständlicherweise ein besonders hoher Stellenwert zu, wie sich durch entsprechende Untersuchungen immer wieder belegen lässt (36). In vorliegender Studie gaben hierzu nur 9% der Befragten ausgeprägte Probleme an, den Urin zu halten. Dies liegt innerhalb des Ergebnisrahmens (0-19%) anderer entsprechender Studien zur BRT (11, 62).

Im Vergleich zu den sonstigen Therapieformen zeigen die existierenden Untersuchungen durchweg eine Überlegenheit der BRT gegenüber der Rpx, wohingegen innerhalb der beiden Strahlentherapievarianten eher von einer Gleichwertigkeit ausgegangen wird (2, 9, 16, 29, 52, 64).

Allein im Rahmen der Harnretention werden in der Literatur zunächst geringere Folgewirkungen nach Rpx beschrieben (9, 16, 29), die sich aber im postoperativen Verlauf nach BRT ebenfalls allmählich wieder zurückbilden (11).

#### **4.6.2. Erektile Dysfunktion**

Nach BRT kommt es als Folge der permanenten Strahlenwirkung mit zunehmender Latenzphase auch zu einer mehr oder weniger ausgeprägten Beeinträchtigung der sexuellen Funktionen. Dies wurde zwar von 51% der befragten Patienten angegeben, aber unter gleichzeitigem Hinweis darauf, dass hierdurch in aller Regel (86%; vgl. Einzelfrage 58) keinerlei Störung des Partnerschaftsverhältnisses eingetreten sei. Dieses Resultat deckt sich in etwa auch mit dem Ergebnis (89,7%) zu den allgemeinen krankheitsbedingten Auswirkungen auf soziale Beziehungen und Partnerschaft (siehe nachfolgend

4.6.4. Fragen 26,27 und 46). Im Rahmen der psychischen Auswirkungen - speziell im Hinblick auf die eingetretenen sexuellen Einschränkungen - werden hier allerdings in Abweichung von der mit 86,5% angegebenen allgemeinen emotional psychischen Zufriedenheit (siehe nachfolgend 4.6.4. Fragen 21-24, 42 und 45) lediglich von 44% aller Patienten keine größeren kausalen psychischen Belastungen angegeben. Zwar gilt das PCA nach wie vor als Erkrankung des fortgeschrittenen Alters, in dem auch das Sexualverhalten allmählichen natürlichen Veränderungen mit entsprechenden Aktivitätseinschränkungen unterworfen ist, allerdings ist hierbei zu berücksichtigen, dass in den letzten Jahren das Diagnosealter nicht unerheblich gesenkt werden konnte (siehe 4.1.1). Daraus dürfte gleichermaßen eine allmählich abnehmende Zufriedenheitsquote mit den diesbezüglichen Behandlungsergebnissen resultieren.

Die genannten Untersuchungsergebnisse der vorliegenden Arbeit stellen sich im Verhältnis zu den klassischen Behandlungsformen EBRT und Rpx wie folgt dar: Sowohl im funktionalen, als auch im psychischen Auswirkungsbereich zeigt sich die BRT durchweg der Rpx überlegen (2, 7, 9, 16, 29, 52, 64). Im internen Vergleich der beiden Strahlentherapievarianten geht die medizinische Literatur eher von einer Gleichwertigkeit aus. Lediglich in der Studie von Jani und Hellmann (29) werden der BRT graduelle Vorteile zugesprochen.

### **4.6.3. Sonstige Nebenwirkungen**

Neben den unmittelbaren urethralen und erektilen Folgewirkungen sind für das weitere persönliche Wohlbefinden auch eine Reihe zusätzlicher Beeinträchtigungsfaktoren mit Dauerwirkung von nicht zu vernachlässigender Bedeutung. Diese „sonstigen Nebenwirkungen“ wurden ebenfalls per Fragebogen erhoben und wie im Ergebnisteil unter 3.6.4. dargestellt in 4 Unterkomplexen zusammengefasst. In vergleichenden Untersuchungen sind je nach Bedeutungsschwerpunkt teils identische, teils ähnliche Aufteilungen dargestellt. Hinsichtlich der Ergebnisse ist allerdings zu berücksichtigen, dass zum Einen die Befragungszeitpunkte differieren und zum Anderen auch die Abfragetechnik nicht

einheitlich gestaltet ist. Der hierzu entwickelte EORTC-Fragebogen wird teilweise abgewandelt, ergänzt bzw. überhaupt durch einen gesondert entwickelten Fragenkatalog ersetzt. Auch die Ergebnismitteilung weicht von der in der vorliegenden Arbeit gewählten exakten prozentuale Einzeldarstellung zu Gunsten einer lediglich vergleichenden Wertung mit Signifikanzberechnung ab.

So wurden in 2 Studien von Borchers (7) sowie Bradley (9) die hier getrennt bewerteten Bereiche „körperliche Leistungsfähigkeit“ i. e. S. (hier: 86,0%), sowie das weitere „physische Wohlbefinden“ (hier: 92,2%) unter „körperliches Wohlbefinden“ insgesamt zusammengefasst. Die übereinstimmende Ergebnisbewertung beschränkt sich dabei lediglich auf die bloße Feststellung, dass zwischen BRT und Rpx jedenfalls keine rechnerisch signifikanten Unterschiede erkennbar seien. Gleiche Aussagen werden in den genannten Studien zum Komplex „soziales Wohlbefinden“ getroffen (hier: 89,7%). Borchers (7) ermittelte zudem ein ähnliches Ergebnis für die Bereiche „emotionales Wohlbefinden“ und „mentales Wohlbefinden“ (hier: zusammengefasst 86,5%).

In der jetzigen Untersuchung ist eine annähernd 90%ige Gesamtzufriedenheit mit den sonstigen Nebenwirkungen nach BRT zutage getreten. Auch ohne konkrete Vergleichszahlen zu oben genannten Studien, dürfte dies bereits graduell für sich allein gesehen ein anderweitig kaum mehr steigerungsfähiges Resultat darstellen. Ergänzend hierzu wurden im Rahmen der Fragen 29 und 30 zur aktuellen Einschätzung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von rund 80% der Befragten auf derzeitiges Wohlbefinden hingewiesen (s. Anhang: S. 102). Diese exzellenten Ergebnisse werden schließlich auch durch eine abrundende Zusatzfrage mehr als bestätigt, wonach sich sogar 97,6% der Patienten sich jederzeit wieder für eine BRT entscheiden würden.

#### 4.7. Schlussfolgerung

Die Zusammensetzung des Patientenkollektivs entspricht der anderer epidemiologischer Untersuchungen und Studien zur BRT bzw. EBRT und Rpx, soweit letztere sich ebenfalls auf Niedrigrisikogruppen beschränken oder entsprechend abgrenzbare Teiluntersuchungen enthalten. Da auch die Parameterkriterien keine größeren Abweichungen beinhalten, sind die gewonnenen Ergebnisse vergleichbar.

Obwohl das PCA nach wie vor in erster Linie eine Erkrankung des höheren Lebensalters darstellt, ist das Diagnosedurchschnittsalter entgegen bisherigen Feststellungen (ca. 71 Jahre) in jüngerer Vergangenheit infolge verbesserter Diagnosetechniken, Bestimmung des PSA-Wertes und zunehmender Früherkennungsbereitschaft deutlich gesunken. Dies wird auch durch das Ergebnis der vorliegenden Untersuchung mit 67,3 Jahren bestätigt. Ein mögliches Screening wird kontrovers diskutiert.

Das Auftreten biochemischer Rezidive bzw. das PSA-anstiegsfreie Überleben im postoperativen Zeitverlauf zeigt im Rahmen der vorliegenden Untersuchung etwa gleich gute Ergebnisse zwischen BRT, EBRT und Rpx in Abhängigkeit des Stadiums. Hier gilt aber zu beachten, dass für die statistische Berechnungsmethode nach Kaplan-Meier mangels exakt gemäß ASTRO-Kriterien zur Verfügung stehender PSA-Daten nur Näherungswerte Berücksichtigung finden konnten.

Auch bei der Zahl der manifesten Rezidive hat die vorliegende Untersuchung mit 12% einen Mittelwert erreicht. Anderen Studien zur BRT bzw. Rpx sind Werte zwischen 10% bis 13,4% zu entnehmen.

Die Aufteilung in Lokal- und Fernmetastasen wies keine Besonderheiten auf, ebenso hinsichtlich der typischen ossären Fernmetastasierung.

Desgleichen sind bei den Sterbefällen im Vergleich der vorliegenden Arbeit mit anderen BRT-Studien bzw. entsprechenden EBRT- und Rpx-Untersuchungen keine nachteiligen Ergebnisse festzustellen – weder in Bezug auf absolute Todesfallzahlen, noch im Zeitvergleich nach 2, 5 und 7 Jahren.

Die zusätzlich vorgenommene zusammenfassende Auswertung zur krankheitsfreien Überlebensrate insgesamt (Überleben ohne tumorspezifische Auffälligkeiten) erbringt keine anderweitigen Erkenntnisse, da bei PCA-assoziierten Todesfällen bzw. manifesten Rezidiven in aller Regel zuvor biochemische Rezidivhinweise gegeben waren. Die Ergebnisse sind somit mit denjenigen zum reinen PSA-Anstiegsverhalten weitestgehend identisch.

Die klinischen Ergebnisse dieser Auswertung bewegen sich für die Indikation des Niedrig-Risiko-Prostatakarzinoms in einem gleichwertigen Bereich zu EBRT und Rpx.

Entscheidende Vorteile der BRT zeigen sich hingegen im Vergleich der Bewertungen zur postoperativen Lebensqualität. Hier, insbesondere im Rahmen der für den Patienten auch in psychologischer Hinsicht besonders bedeutsamen Inkontinenz- und Impotenzerscheinungen. Nach Rpx sind solche stark belastenden Auswirkungen i.d.R. Ergebnis der angewandten OP- Technik. Die vorliegende Studie zeigt, dass auch nach BRT entsprechende Negativfolgen in bestimmtem Umfang auftreten können. Im Literaturvergleich ist aber, vor allem gegenüber der Rpx, ein dem Patienten erheblich geringer belastendes Ausmaß erkennbar.

Ergänzend zu dem bisher Dargestellten muss allerdings auf Folgendes hingewiesen werden. Die hier vorgelegte Arbeit konnte sich lediglich retrospektiv auf einen vorgegebenen und zudem relativ kleinen Patientenstamm von 100 Personen stützen, der zwar auf einer konsekutiven Behandlungsfolge mit BRT basiert, aber auch in einer Reihe von Subgruppen unterschiedlicher Größenordnung zusätzliche Einflussfaktoren enthält (Hormontherapie, EBRT, etc.). Diese in der Art der Zusammensetzung des Patientenstammes begründeten unterschiedlichen Kollektiveigenschaften dürfen daher bei der Interpretation der Studienergebnisse sowohl hinsichtlich der onkologischen Kontrolle als auch in Bezug auf die Lebensqualität nicht ganz außer Acht gelassen werden.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der Brachytherapie (= BRT), sowie deren Vor- und Nachteile gegenüber den etablierten Therapieformen (Rpx= radikale Prostatektomie, EBRT= externe Strahlentherapie) bezüglich biochemischer Kontrolle und Lebensqualität (Nebenwirkungen).

Einbezogen werden 100 Patienten mit histologisch gesichertem Prostatakarzinom (T1c-2b; T= Tumor), die im Zeitraum März 2000 bis November 2002 an der Universitätsklinik Ulm eine Low Dose Rate-Brachytherapie erhielten. Das mittlere Diagnosealter betrug 67,3 Jahre und die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit 57 Monate, in der die PSA (= prostataspezifisches Antigen) -Entwicklung, das Auftreten von Rezidiven sowie eingetretene Todesfälle registriert worden sind.

Die Daten wurden von der Universität Ulm zur Verfügung gestellt, sowie durch ergänzende Angaben von Patienten und nachbehandelnden Ärzten vervollständigt. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität wurden anhand eines zusätzlichen IPSS (= Internationaler Prostata Symptomen Score) -Fragebogens sowie erweiterter EORTC (= European Organisation for Research and Treatment of Cancer) QLQ-C30 (= Quality of Life Questionnaires) erhoben.

Da die Datenlage bezüglich eines dreimaligen konsekutiven PSA-Anstieges gemäß ASTRO (= American Society for Therapeutic Radiology and Onkology)-Kriterien (1997) nur unvollständig vorlag bzw. ermittelt werden konnte, muss insoweit für die Untersuchung der PSA-Anstiegsfreiheit von einem Annäherungskriterium (Gesamtanstieg  $\geq 0,6$  ng/ml) ausgegangen werden.

Die Ergebnisse werden mit der Literatur verglichen, insbesondere mit Studien, die Niedrig-Risiko-Prostatakarzinome beinhalten. Eine dennoch vorhandene Ergebnisspanne ist nicht zuletzt auch auf mehr oder weniger unterschiedliche Parameterauswahlkriterien, sowie unterschiedliche Methoden der Ergebnisdokumentation zurückzuführen. Dies erschwert bzw. schließt einen direkten Vergleich zum Teil überhaupt aus. Die Anwendung einheitlicher Untersuchungsgrundsätze wäre daher im Sinne einer exakteren Ergebnisverwertbarkeit dringend zu empfehlen.

Soweit also Vergleiche trotz dieser genannten Einschränkungen möglich sind, zeigen auch die Ergebnisse dieser Arbeit keine nennenswerten

Wirksamkeitsunterschiede zwischen BRT, EBRT und Rpx hinsichtlich bNED (= biochemische Rezidivfreiheit), klinisch manifesten Rezidiven, krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben.

Das PSA-Anstiegsverhalten verlief bei allen Therapieformen ähnlich, mit einem erkennbaren Anstiegszeitpunkt etwa ab dem 5. postoperativen Jahr. Die BRT zeigt hierbei insgesamt weder Vor- noch Nachteile. Dem allein in der vorliegenden Arbeit etwas abfallenden 7-Jahreswert dürfte hierbei lediglich Einzelwertcharakter zukommen. In Bezug auf Zahl und Verlauf der manifesten Rezidive sind keine Unterschiede zu EBRT und Rpx erkennbar, bzw. es mangelt an einer ausreichend langen Nachbeobachtungszeit. Auch die jeweiligen Todesraten ergeben keinerlei Hinweise auf Wirkungsunterschiede zwischen den einzelnen Therapieoptionen. Gleiches gilt zudem für die zusammenfassende Betrachtung der krankheitsfreien Überlebenszeit.

Demgegenüber sind allerdings nicht unerhebliche Vorteile der BRT bezüglich der postoperativen Lebensqualität zu verzeichnen. Vor allem dem Kontinenzerthalt kommt ein hoher sozialer und psychischer Stellenwert zu. Dies bestätigten auch die vielfach im Rahmen dieser Untersuchung geführten Patientengespräche. Die Literatur zeigt für die BRT, in Form einer deutlich geringeren Belastungsquote gegenüber der Rpx, durchweg bessere Resultate. Vorliegend gaben sogar nur 9% der Patienten ausgeprägte Inkontinenzprobleme an. Bezüglich des Sexualverhaltens muss zwischen den Funktionseinschränkungen als solchen (hier: 51%), entsprechenden psychischen Belastungen (hier: 56%) und Partnerschaftsproblemen (hier: 14%) unterschieden werden. Trotz dieser therapieunabhängig generell nicht vermeidbaren Beeinträchtigungen zeigt aber auch hier der Literaturvergleich für die BRT in funktionaler und psychischer Hinsicht bessere Ergebnisse gegenüber Rpx und EBRT. Für die übrigen Lebensqualitätsbereiche wird für die BRT in dieser Studie annähernd 90% Patientenzufriedenheit ermittelt. Im Literaturvergleich werden gegenüber EBRT und Rpx allerdings keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Anhand der erhobenen Daten zur lokalen Kontrolle kann für das low-risk Prostatakarzinom die permanente Seedimplantation als gleichwertig betrachtet werden. Hinsichtlich der Lebensqualität und des Nebenwirkungsspektrums scheint sie auch in Anbetracht der beschriebenen Interpretationsproblematik überlegen zu sein.



## 6. Literaturverzeichnis

- 1 Ansari H, Prashant R, Franks A: Prostatic carcinoma metastasis to the penis- an uncommon site. *Lancet Oncol* 4: 705-706 (2003)
- 2 Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, Kawachi I: The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer. *J Urol* 166: 1804-1810 (2001)
- 3 Battermann JJ: Jod-125 interstitielle Therapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom. *Ergebnisse der Universität Utrecht. Interstitial iodine 125 therapy in localized prostatic carcinoma. Results at the Utrecht University. Schweiz Rundsch Med Prax* 90: 1501-1505 (2001)
- 4 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)
- 5 Beyer DC, Thomas T, Hilbe J, Swenson V: Relative influence of Gleason score and pretreatment PSA in predicting survival following brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2: 77-84 (2003)
- 6 Bliemeister H (Hrsg) ; Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinom ; <http://www.prostatakrebsonline.de/downloads/kopieinternetseite.pdf>;  
Zugriffsdatum : 18.9.2007
- 7 Borchers H, Kirschner- Hermanns R, Brehmer B, Tietze L, Reinecke T, Pinkawa M, Eble MJ, Jakse G: Permanent I-125 seed brachytherapy or radical prostatectomy: a prospective comparison considering oncological and quality of life results. *Br J Urol Int* 94: 805-811 (2004)

- 8 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)
- 9 Bradley EB, Bissonette EA, Theodorescu D: Determinants of long-term quality of life and voiding function of patients treated with radical prostatectomy or permanent brachytherapy for prostate cancer. *Br J Urol Int* 94: 1003-1009 (2004)
- 10 Breul J, Zimmermann F, Dettmar P, Paul R: Prostatakarzinom. *W. Zuckschwerdt, München*, S. 1-34 (2003)
- 11 Bundesärztekammer (Hrsg); Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom; <http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/70b.pdf>; Zugriffsdatum: 10.10.2006
- 12 Chybowski FM, Keller JJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 145: 313-318 (1991)
- 13 Clegg LX, Li FP, Hankey BF, Chu K, Edwards BK: Cancer survival among US whites and minorities: a SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) Program population-based study. *Arch Intern Med* 162: 1985-1993 (2002)
- 14 Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ: A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 321: 419-424 (1989)

- 15 D'Amico AV, Tempany CM, Schultz D, Cormack RA, Hurwitz M, Beard C, Albert M, Kooy H, Jolesz F, Richie JP: Comparing PSA outcome after radical prostatectomy or magnetic resonance imaging-guided partial prostatic irradiation in select patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 62: 1063-1067 (2003)
- 16 Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF: Quality of life after treatment for localized prostate cancer: Differences based on treatment modality. *J Urol* 166: 947-952 (2001)
- 17 Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hrsg); Leitlinie zur Früherkennung des Prostatakarzinoms ; [http://www.krebsgesellschaft.de/download/ebm-leitlinie\\_frueherkennung\\_des\\_prostatakarzinoms.pdf](http://www.krebsgesellschaft.de/download/ebm-leitlinie_frueherkennung_des_prostatakarzinoms.pdf); Zugriffsdatum :18.9.2007
- 18 Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (Hrsg); Prostatakrebs, Prostatakarzinom, Krebs der Vorsteherdrüse ;[http://www.krebsgesellschaft.de/db\\_prostatakrebs\\_uebersicht,56112.html](http://www.krebsgesellschaft.de/db_prostatakrebs_uebersicht,56112.html) ; Zugriffsdatum: 11.9.2006
- 19 Ellis RJ, Vertocnik A, Kim E, Zhou H, Young B, Sodee B, Fu P, Beddar S, Colussi F, Spimak JP, Dinchman KH, Resnick M, Kinsella TJ: Four- year biochemical outcome after radioimmunoguided transperineal brachytherapy for patients with prostate adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 362-370 (2003)
- 20 Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK: Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasography. *J Urol* 152: 1520-1525 (1994)
- 21 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg); Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends ; <http://www.gekid.de>; Zugriffsdatum: 11.12.2006

- 22 Golz R, Störkel S: Pathologische Anatomie maligner Tumoren der Prostata. In: Hinkelbein W, Miller K, Wiegel T (Hrsg) Prostatakarzinom Urologische und strahlentherapeutische Aspekte, Springer, Berlin Heidelberg, Kapitel 2.3.1.7 S. 13 (1999)
- 23 Grönberg H: Prostate cancer epidemiology. Lancet 361: 859-864 (2003)
- 24 Gustaffson O, Norming U, Almgard LE, Fredriksson A, Gustavsson G, Harvig B, Nyman CR: Diagnostic methods in the detection of prostate cancer: a study of a randomly selected population of 2.400 men. J Urol 148: 1827-1831 (1992)
- 25 Hayes RB, Brown LM, Schoenberg JB, Greenberg RS, Silverman DT, Schwartz AG, Swanson GH, Benichov J, Liff JM, Hoover RN, Pottern LM: Alcohol use and prostate cancer risk in US blacks and whites. Am J Epidemiol 143: 692-697 (1996)
- 26 Hofstetter A, Zaak D: Therapie des Prostatakarzinoms. In: Hofstetter A (Hrsg) Prostatakarzinom, Fortschritte in Diagnostik und Therapie, Hilger, Heidelberg, S. 51-53 (2004)
- 27 Holmberg L, Bill-Axelson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Häggmann M, Andersson S-O, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami H-O, Johansson J-E, Norlen BJ, Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4: A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 347: 781-789 (2002)
- 28 Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. J Urol 167: 528-534 (2002)
- 29 Jani AB, Hellman S: Early prostate cancer: clinical decision-making. Lancet 361: 1045-1053 (2003)

- 30 Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. J Amer Statist Assn 53: 457-481 (1958)
- 31 Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy  $\geq$  72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 58: 25-33 (2004)
- 32 Kwok Y, DiBiase SJ, Amin PP, Naslund M, Sklar G, Jacobs SC: Risk group stratification in patients undergoing permanent (125)I prostate brachytherapy as monotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 53: 588-594 (2002)
- 33 Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA: Cancer Statistics, 1998. CA Cancer J Clin 48: 6-29 (1998)
- 34 Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Pertylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD: Which patients with a newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 48: 1443-1446 (2000)
- 35 Leo ME, Bilhartz DL, Bergstralh EJ, Oesterling JE: Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status? J Urol 145: 802-806 (1991)
- 36 Liedl B: Lebensqualität nach Prostatakarzinomtherapie. In: Hofstetter A (Hrsg) Prostatakarzinom, Fortschritte in Diagnostik und Therapie, Hilger, Heidelberg, S. 108 (2004)
- 37 Loidl W (Hrsg); Prostatakarzinom-Übersicht 2007; [http://www.prostatazentrum.at/prostatazentrum/media/pdf\\_prostata/NGUHa uptthemaJuli07.pdf+Definition+Neue+Astro+Kriterien+Linz&hl=de&ct=cln&cd=3&gl=de](http://www.prostatazentrum.at/prostatazentrum/media/pdf_prostata/NGUHa uptthemaJuli07.pdf+Definition+Neue+Astro+Kriterien+Linz&hl=de&ct=cln&cd=3&gl=de); Zugriffsdatum : 12.10.2007

- 38 Mallick S, Azzouzi R, Cormier L, Peiffert D, Mangin PH: Urinary morbidity after 125I brachytherapy of the prostate. *Br J Urol Int* 92: 555-558 (2003)
- 39 McMullen KP, deGuzman AF, McCullough DL, Lee WR: Cancer control after low-dose-rate prostate brachytherapy performed by a multidisciplinary team with no previous prostate brachytherapy experience. *Urology* 63:1128-1131 (2004)
- 40 Menninger M: Prophylaxe, Metaphylaxe und Diät beim Prostatakarzinom. In: Hofstetter A (Hrsg) *Prostatakarzinom, Fortschritte in Diagnostik und Therapie*, Hilger, Heidelberg, S. 103 (2004)
- 41 Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH: Five- year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1- T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51: 41-48 (2001)
- 42 Messer PM, Schneider E, Blumstein NM, Gottfried HW: Radikaloperation oder Strahlentherapie? Stand der modernen Strahlentherapie bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. *Klinikerarzt* 33: 22-25 (2004)
- 43 Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A: The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 77: 150-159 (1996)
- 44 Miller K, Weißbach L: Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe* 38: 388-401 (1999)
- 45 Müller-Lisse U, Waidelich R: Diagnostik und Früherkennung des Prostatakarzinom. In: Hofstetter A (Hrsg) *Prostatakarzinom, Fortschritte in Diagnostik und Therapie*, Hilger, Heidelberg, S. 27-43 (2004)

- 46 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)
- 47 Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC: Evaluation of serum prostate specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 43: 649-659 (1994)
- 48 Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Weber JP, Walsh PC: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol* 143: 747-752 (1990)
- 49 Peto R, Peto J: Asymptotically efficient rank invariant procedures. *J Roy Statist Soc* 135: 185-206 (1972)
- 50 Peto R, Dalesio O: Breast and prostate cancer: 10- year survival gains in the hormonal adjuvant treatment trails. *Eur J Can* 1: 101-102 (2003)
- 51 Pisansky TM, Zincke H, Suman VJ, Bostwick DG, Earle JD, Oesterling JE: Correlation of pretherapy prostate cancer characteristics with histologic findings from pelvic lymphadenectomy specimes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 34: 33-39 (1996)
- 52 Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC: Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 96: 1358-1367 (2004)
- 53 Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA: Monotherapie for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol* 71: 29-33 (2004)

- 54 Prescher A, Schick B, Stütz A, Brors D: Laryngeal prostatic cancer metastases: an underestimated route of metastases? *Laryngoscope* 112: 1467-1473 (2002)
- 55 Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, Cookson MS, Fair WR: Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J Urol* 159: 1247-1250 (1998)
- 56 Rana A, Karamanis K, Lucas MG, Chisholm GD: Identification of metastatic disease by T category, gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 69: 277-281 (1992)
- 57 Sachs L: *Angewandte Statistik*, 8. Auflage. Springer, Berlin, S. 449 -579 (1997)
- 58 Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Otheguy J, Rabinowitz R: Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 3: 250-257 (2002)
- 59 Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM: Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 63: 963-966 (1991)
- 60 Statistisches Bundesamt Deutschland (Hrsg); <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/>; Zugriffsdatum: 10.10.2006
- 61 Stone NN, Stock RG, Parikh D, Yeghiayan P, Unger P: Perineural invasion and seminal vesicle involvement predict pelvic lymph node metastasis in men with localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 160: 1722-1726 (1998)
- 62 Stone NN, Stock RG: Complications following permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol* 41: 427-433 (2002)



- 63 Sylvester JE, Blasko JC, Grimm PD, Meier R, Malmgren JA: Ten- year biochemical relapse free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57: 944-952 (2003)
- 64 Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP, Chen RC, O`Leary MP, Kantoff PW, D`Amico AV: Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol* 21: 3979-3986 (2003)
- 65 Tumorzentrum Heidelberg/Mannheim (Hrsg); Empfehlungen für eine standardisierte Diagnostik, Therapie und Nachsorge, Das Prostatakarzinom ; <http://www.dkfz.de/tzhdma/tr21.htm>; Zugriffsdatum: 10.10.2006
- 66 Uemura M, Nishimura K, Inoue H, Mizutani S, Miyoshi S: Late metastases of prostatic adenocarcinoma to urinary bladder after radical prostatectomy: a case report. *Hinyokika Kyo* 47: 747-749 (2001)
- 67 Ulshöfer B, Göbel H (Hrsg); Der Beitrag des klinischen Krebsregisters zur Verbesserung der Versorgungsqualität ; <http://www.med.uni-giessen.de/akkk/info/15/presentationen/ulshoefer.pdf>; Zugriffsdatum: 11.9.2006
- 68 Wagner TT, Young D, Bahnson RR: Charge and length of hospital stay analysis of radical retropubic prostatectomy and transperineal prostate brachytherapy. *J Urol* 161: 1216-1218 (1999)
- 69 Zaak D: Prostatakarzinom. In: Hofstetter A (Hrsg) Prostatakarzinom, Fortschritte in Diagnostik und Therapie, Hilger, Heidelberg, S. 14-17 (2004)

- 70 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 cancer. *J Clin Oncol* 17: 517-522 (1999)
- 71 Zincke H, Farrow GM, Myers RP, Benson RC, Furlow WL, Utz DC: Relationship between grade and stage of adenokarzinoma of the prostate and regional pelvic lymph node metastases. *J Urol* 128: 498 (1982)

## Anhänge

- Fragebogen zur Ermittlung des IPSS (S. 101)
- ausgewählte Diagramme zur Lebensqualität (S. 102-104)

## 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
<b>Gesamtsymptomen-Score IPSS =</b>							

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

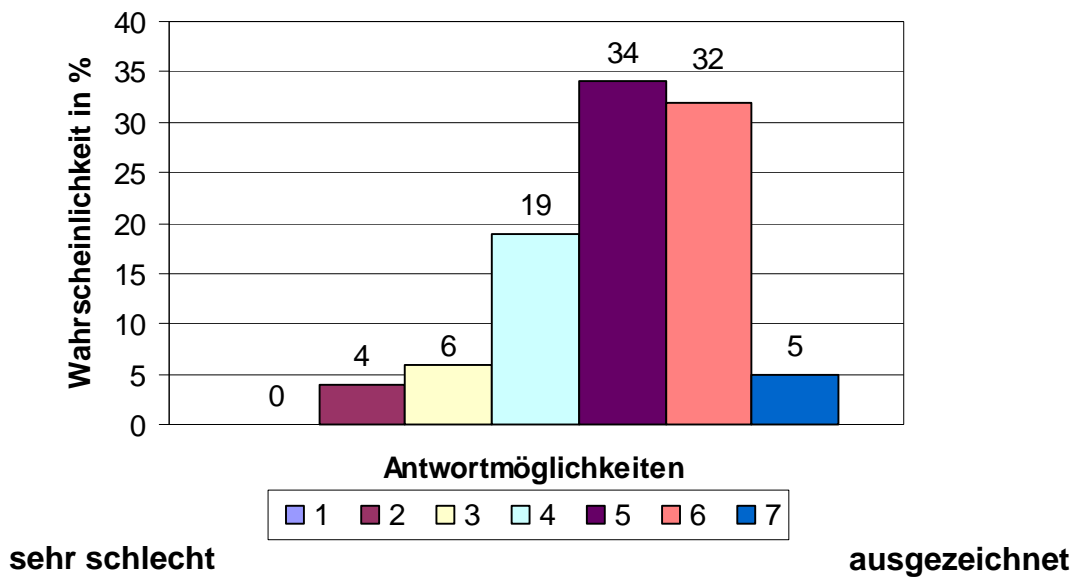


Abbildung 16: Einschätzung des Gesundheitszustandes, n=81, Befragungszeitraum März-April 2005, n= Anzahl

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

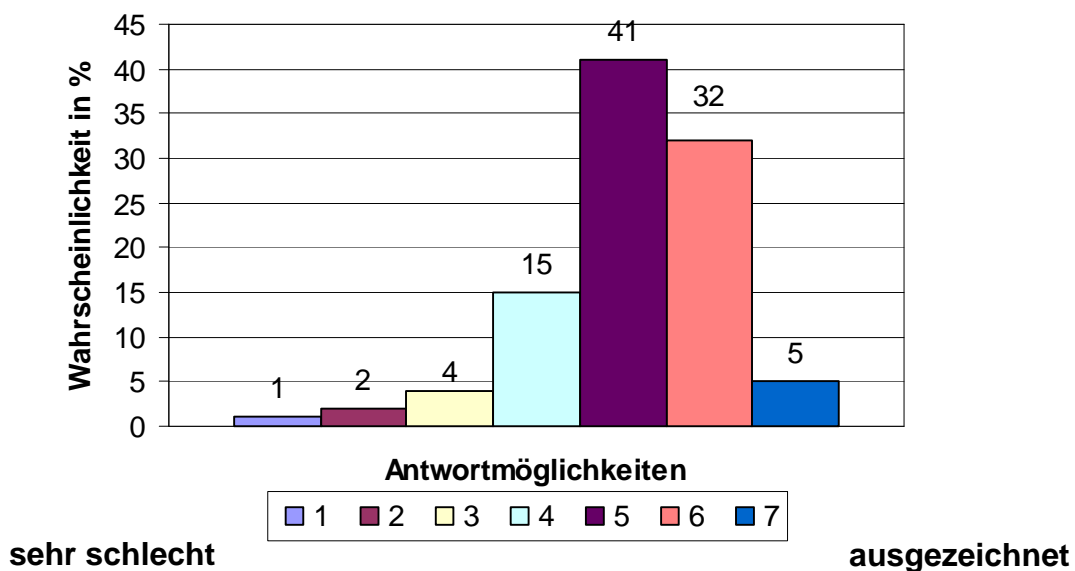


Abbildung 17: Einschätzung der Lebensqualität, n=81, Befragungszeitraum März-April 2005, n= Anzahl

Frage 42: Wie stark hat Ihre bisherige medizinische Behandlung Sie belastet?

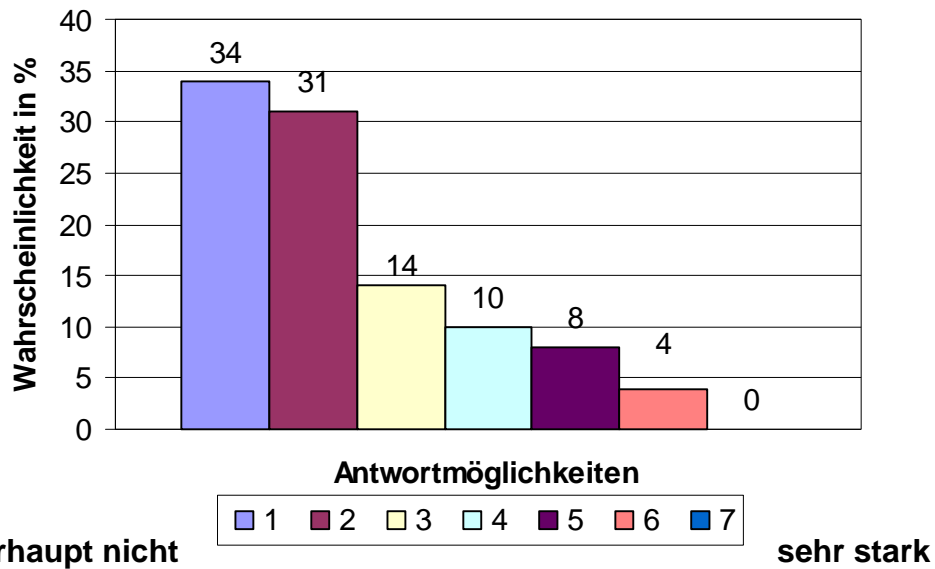


Abbildung 18: Umfang der Behandlungsbelastung, n=81, Befragungszeitraum März-April 2005, n= Anzahl

Frage 43: In welcher Hinsicht hat Sie die medizinische Behandlung belastet?

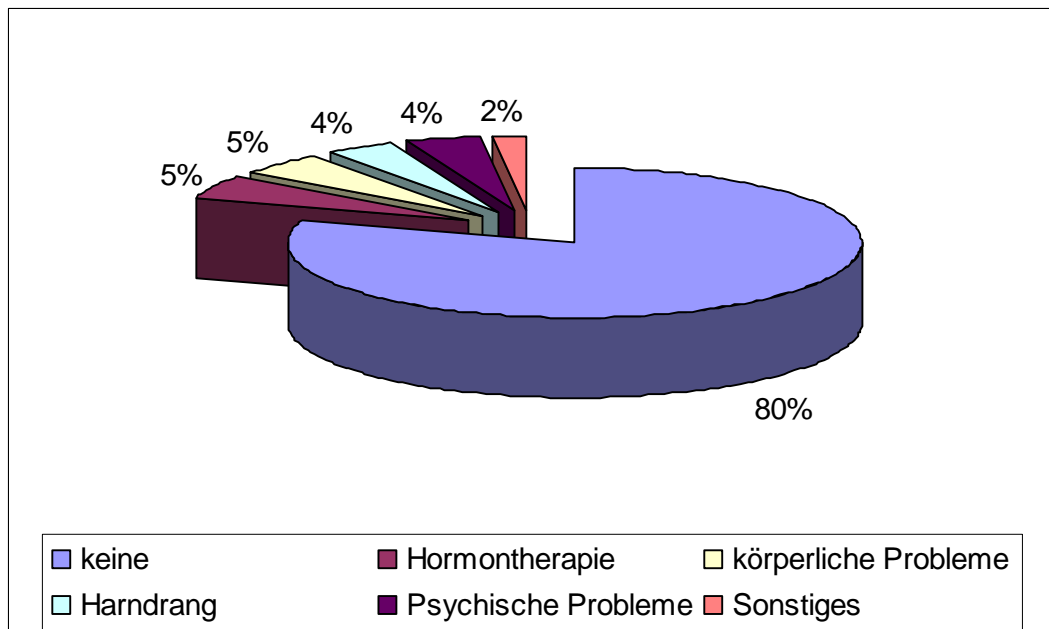


Abbildung 19: Art der Behandlungsbelastung, n=81, Befragungszeitraum März-April 2005 n= Anzahl

Frage 44: Was hat Ihnen – neben der medizinischen Behandlung – am meisten geholfen?

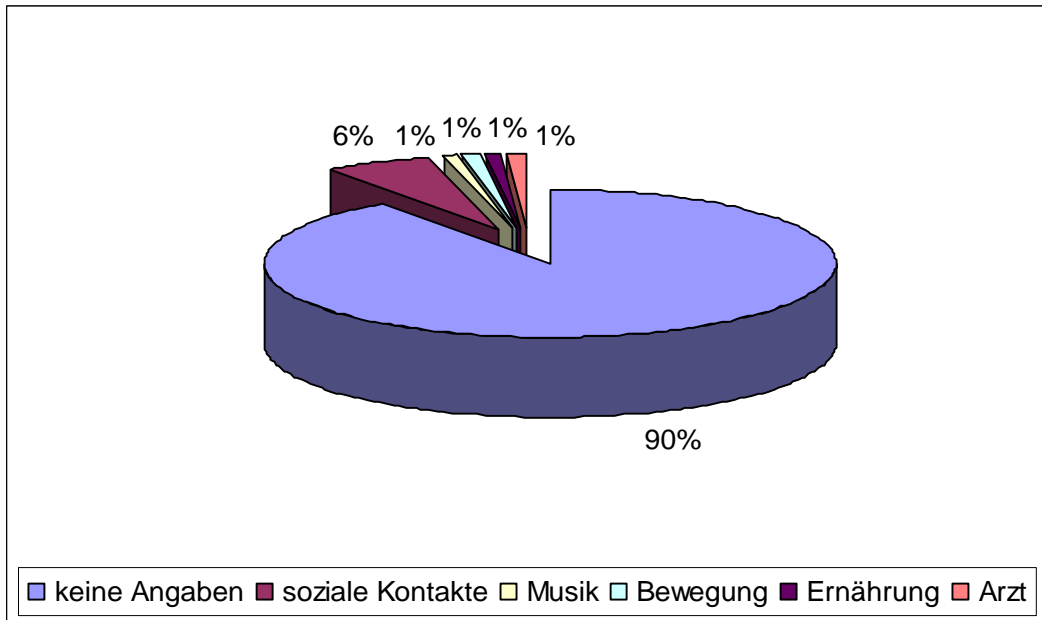


Abbildung 20: Zusätzliche Hilfskomponenten, n=81, Befragungszeitraum März-April 2005  
n= Anzahl

Frage 45: Wie zuversichtlich sind Sie bezüglich Ihrer Gesundheit in der nahen Zukunft?

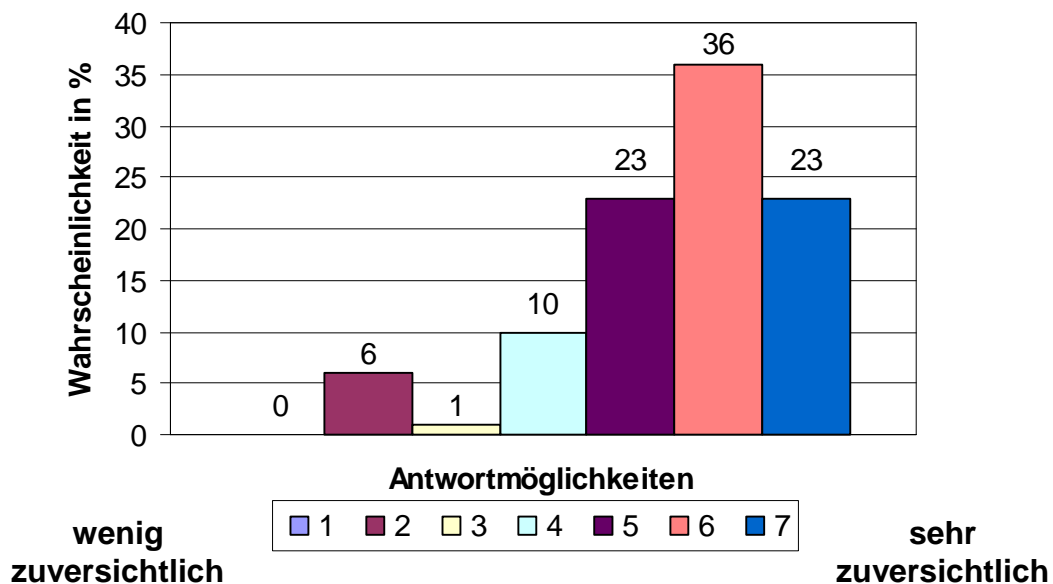


Abbildung 21: Zuversichtlichkeit bezüglich der Gesundheit, n=81, Befragungszeitraum März-April 2005, n= Anzahl

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. med. Thomas Wiegel, Ärztlicher Direktor der Klinik für Strahlentherapie der Universität Ulm, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn OA Dr. med. P. Messer für die Betreuung und Beratung dieser Dissertation.

Danken möchte ich auch Herrn Beck und Herrn Dengler für die Hilfe in allen Fragen der EDV, sowie ganz besonders meinem Vater, der mich bei meiner Arbeit sehr hilfsbereit unterstützt hat.



## Lebenslauf

### Persönliche Daten:

Name: Stephanie Carolin Hübner

Geburtstag und -ort: 18.11.1976 in Stuttgart

Familienstand: ledig

### Ausbildungsdaten:

06/1996 Max-Planck-Gymnasium Nürtingen  
Abitur (Note 2,4)

10/1996-02/1997 Praktikum am Kreiskrankenhaus Nürtingen

04/1997-09/2000 Berufskolleg Waldenburg  
Ausbildung Physiotherapie  
Abschluss: Physiotherapeutin (Note 1,67)

10/2000-09/2001 Universität Frankfurt  
Studium Zahnmedizin

10/2001-06/2006 Universität Ulm  
Studium Zahnmedizin  
Abschluss: Staatsexamen (Note 1,0)

Seit 07/2006 Promotion an der Universität Ulm

### Berufspraxis:

2002-2007 Wiederkehrende Mitarbeit im Dentallabor F.A.T.-Dental  
in Nürtingen

Seit 10/2007 Assistenzärztin Praxis Dr. Senser, Nürtingen