

Aus der Klinik für Urologie
des Helios Klinikum Bad Saarow

DISSERTATION

Lebensqualität und klinische Ergebnisse nach HDR-
Brachytherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Huijuan Huang-Tiel

aus Shanghai, China

Datum der Promotion: 4. März 2022

Vorwort

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits publiziert:

Ecke TH, Huang-Tiel HJ, Golka K, Selinski S, Geis BS, Koswig S, Bathe K, Hallmann S, Gerullis H. Prostate Specific Antigen (PSA) as Predicting Marker for Clinical Outcome and Evaluation of Early Toxicity Rate after High-Dose Rate Brachytherapy (HDR-BT) in Combination with Additional External Beam Radiation Therapy (EBRT) for High Risk Prostate Cancer. Int J Mol Sci 2016, 17, 1879; doi:10.3390/ijms17111879

Huang-Tiel HJ, Otto I, Golka K, Selinski S, Koswig S, Bathe K, Hallmann S, Ecke TH. Health related Quality of Life (HRQOL) and Toxicity Rates after High-Dose-Rate Brachytherapy (HDR-BT) in combination with additional external beam radiation therapy (EBRT) for High Risk Prostate Cancer. Inv Clin Urol 2020

Inhaltsverzeichnis

1. Tabellenverzeichnis	6
2. Abbildungsverzeichnis	7
3. Abkürzungsverzeichnis	8
4. Abstracts	9
4.1 Deutsche Version	9
4.2 Englische Version	10
5. Einleitung und Fragestellung	12
5.1 Neue Daten über die Inzidenz des Prostatakarzinoms	12
5.2 Verteilung des Prostatakarzinoms	13
5.3 Risiken und genetischer Einfluss auf das Prostatakarzinom	14
5.4 Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms	15
5.5 Aktuelle therapeutische Optionen des Prostatakarzinoms	20
5.6 Rehabilitation nach Therapie	20
5.7 Zielsetzung der Untersuchung	21
6. Material und Methodik	22
6.1 Patienten und Material	22
6.1.1 Auswahl der Patienten	22
6.1.2 Patientencharakteristika	22
6.2 Technik der HDR-Brachytherapie im Afterloading-Verfahren	26
6.3 Fragebögen	29
6.3.1 QLQ-C30-Fragebogen der EORTC	29
6.3.2 Auswertung der Fragebögen	30
6.3.2.1 Funktionsskalen	33
6.3.2.2 Symptomskalen	33
6.3.2.3 Einzelne Items	33
6.3.2.4 Lebensqualitätsskalen	34
6.3.3 Prostataspezifisches Modul des QLQ-C30	34
6.3.4 IPSS-Fragebogen	35
6.4 Klinische Untersuchungsdaten	35
6.4.1 Uroflow	35
6.4.2 Prostatavolumenmessung	35
6.4.3 Restharnmessung	36
6.5 Statistische Methoden	36
7. Ergebnisse	38
7.1 Auswertung der Fragebögen	38
7.1.1 Ergebnisse der Funktionsskalen	38
7.1.2 Ergebnisse der Symptomskalen	40
7.1.3 Ergebnisse der einzelnen Items	41

7.1.4	Ergebnisse der Lebensqualitätsskalen	44
7.1.5	Ergebnisse des Prostata-Spezifischen Moduls	46
7.1.6	Ergebnisse des IPSS	47
7.2	Ergebnisse der klinischen Untersuchungsdaten	47
7.2.1	Uroflow	47
7.2.2	Prostatavolumenmessung	48
7.2.3	Restharnmessung	49
7.2.4	Posttherapeutische Toxizitäten	51
7.3	Auswertung der Korrelationen	52
7.3.1	Korrelationen mit Patientendaten	52
7.3.2	Korrelationen mit Funktionsskalen	53
7.3.3	Korrelationen mit Symptomskalen	54
7.3.4	Korrelationen mit einzelnen Items	54
7.3.5	Korrelationen mit Prostata-Spezifischem Modul	55
8.	Diskussion	57
9.	Zusammenfassung und Schlussfolgerung	63
10.	Literaturverzeichnis	64
11.	Anhang	67
12.	Erklärung	72
13.	Lebenslauf	76
14.	Danksagung	79

1. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Graduierung des Prostatakarzinoms nach ISUP mit Hilfe des Gleason-Score	18
Tab. 2	PSA-Werte vor Therapiebeginn	23
Tab. 3	Tumorstadium vor Therapiebeginn	24
Tab. 4	Gleason-Score vor Therapiebeginn	25
Tab. 5	Risikoeinteilung nach D'Amico vor Therapiebeginn	25
Tab. 6	Zusammenfassende Darstellung der klinischen Parameter	26
Tab. 7	Frage 1-28	30
Tab. 8	Frage 28-29, Frage 55, Frage 58	31
Tab. 9	Frage 53-54	31
Tab.10	Funktionsskalen	38
Tab.11	Symptomskalen	40
Tab.12	einzelne Items	42
Tab.13	Lebensqualitätsskalen	44
Tab.14	Ergebnisse des Prostata-Spezifischen Moduls	46
Tab.15	IPSS Prä- und Posttherapie	47
Tab.16	Uroflow im Follow-up	48
Tab.17	Prostatavolumen	48
Tab.18	Restharn vor Therapie	50
Tab.19	Auflistung der frühen Toxizitäten nach Abschluss der Therapie	51
Tab.20	Korrelation zwischen EORTC und Klinischen Parametern	52
Tab.21	Korrelation zwischen Funktions- und Symptom-Skalen der EORTC	56

2. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1	Neuerkrankungsraten	13
Abb. 2	Mediane PSA-Werte im zeitlichen Verlauf	24
Abb. 3	Vergleich der Funktionsskalen mit Referenz PCa	39
Abb. 4	Vergleich der Symptomskalen mit Referenz PCa	41
Abb. 5	Vergleich der einzelnen Items mit Referenz PCa	43
Abb. 6	Vergleich der Lebensqualität mit Referenz PCa	45
Abb. 7	Verteilung der Lebensqualität in der untersuchten Studienkohorte	45
Abb. 8	Verteilung des Prostatavolumens in der Studienkohorte	49
Abb. 9	Verteilung des Restharns in der Studienkohorte	50

3. Abkürzungsverzeichnis

BMI	body mass index
bNED	biological non-evidence of disease
CT	Computertomographie
DRU	digital rektale Untersuchung
EBRT	external beam radiation therapy
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FU	Follow-up
Gy	Gray
HDR	High Dose Rate
HRQOL	Health Related Quality of Life
IPSS	Internationaler Prostata Symptom Score
LDR	Low Dose Rate
MW	Mittelwert
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata Spezifisches Antigen
RS	Rawscore
SD	Standardabweichung
TURP	Transurethrale Prostataresektion

4. Abstracts

4.1 Deutsche Version

Das Prostatakarzinom (PCa) ist das zweithäufigste Malignom bei Männern. Kurative Behandlungen für Intermediate- und Hochrisiko-Karzinome beinhalten operative und Bestrahlungs-Therapien. Die High-dose-rate Brachytherapy (HDR-BT) mit perkutaner Radiatio (EBRT) ist eine übliche Therapieoption beim lokal fortgeschrittenen PCa. In der vorliegenden Arbeit sollen Nebenwirkungen sowie die Auswirkungen auf die Lebensqualität untersucht werden.

90 Patienten (medianes Alter 71 Jahre, range 50 bis 79) mit Hochrisiko-PCa wurden mit HDR-BT gefolgt von EBRT zwischen Dezember 2009 und Januar 2017 mit einem medianen follow-up von 43 Monaten eingeschlossen. 57 Patienten (69.5%) beantworteten den Fragebogen EORTC QLQ-C30 (Version 3.0), acht Patienten sind während der Beobachtungszeit verstorben. HDR-BT wurde an zwei aufeinander folgenden Wochen in zwei Sitzungen mit einer Dosis von jeweils 9 Gy pro Sitzung mittels einer Ir192 Behandlungseinheit GammaMed Plus iX durchgeführt. EBRT wurde mittels CT-basierten dreidimensionaler Bestrahlungseinheit mit einer Gesamtdosis von 50.4 Gy mit Einzeldosen von 1.8 Gy appliziert. Während des follow-up wurden für alle Patienten frühe und späte Nebenwirkungen der Strahlentherapie, das Auftreten von Metastasen (Tochtergeschwülste) oder Lokalrezidiven, sowie der Verlauf des Prostata-Spezifischen Antigens (PSA) gemessen in ng/ml dokumentiert. Die erhobenen Daten beinhalteten Alter, PSA zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, PSA Dichte, BMI (body mass index), Gleason score, Risikoklassifikation für PCa nach D'Amico, digital rektale Untersuchung (DRU), PSA Wert im Verlauf, TNM Klassifikation, Prostatavolumen, Nebenwirkungsraten und IPSS (International Prostate Symptom Score). Die erhobenen Daten zur Lebensqualität wurden mit Referenzdaten aus dem EORTC QLQ-C30 Scoring Manual verglichen. Die Korrelationen von PSA, IPSS und HRQOL wurden berechnet.

Die Patienten dieser Studie berichteten über eine bessere körperliche Funktionalität und eine bessere Gesamt-Gesundheit verglichen mit den Referenzdaten. Im Bereich soziale Funktion, Rollenverhalten und kognitive Funktion wurden schlechtere Werte gemessen. Wir konnten negative statistisch signifikante Korrelationen zwischen dem letzten PSA Wert und der sozialen Funktion ($p > 0,01$), der kognitiven Funktion, Schmerz und Verstopfung (jeweils $p < 0,05$) finden. Die dokumentierten Nebenwirkungsraten betragen 10,0% für gastrointestinale, und 12,2% für urogenitale Nebenwirkungen. Alle berichteten Nebenwirkungen waren vom Grad I.

HDR-BT in Kombination mit EBRT beim Hochrisiko-PCa weist in der vorliegenden Arbeit hohe biochemische Kontrollraten mit sehr geringen Nebenwirkungen auf. Verglichen mit den Referenzgruppen und den Ergebnissen der vorliegenden Literatur sind die Ergebnisse der HRQOL dieser Arbeit akzeptabel. PSA Wert im Verlauf könnte ein möglicher Einflussfaktor mit Einfluss auf die HRQOL der Patienten sein.

4.2 Englische Version

Prostate cancer is the second common cancer in male. Curative treatments for intermediate and high-risk prostate cancer consist of operation and radiation therapy. High-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) with external beam radiation therapy (EBRT) is a common treatment option for locally advanced prostate cancer. This study evaluates side effects and health related quality of life (HRQOL).

90 male patients (median age 71 years, range 50 to 79) with high-risk prostate cancer underwent HDR-BT following EBRT between December 2009 and January 2017 with a median follow-up of 43 months. 57 patients (69,5%) answered EORTC QLQ-C30 (version 3.0), eight patients died during follow-up. HDR-BT was administered in 2 treatment sessions (1-wk interval) with 9 Gy per fraction using a planning system and the Ir192 treatment unit GammaMed Plus

iX. EBRT was performed with CT-based 3D-conformal treatment planning with a total dose administration of 50,4 Gy with 1,8 Gy per fraction and 5 fractions per week. During follow-up for all patients after radiation therapy early and late toxicity side effects, metastases, local recurrence, and prostate-specific antigen (PSA) value measured in ng/ml could be evaluated. The evaluated data included age, PSA at time of diagnosis, PSA density, BMI (body mass index), Gleason score, D'Amico risk classification for prostate cancer, digital rectal examination (DRE), PSA value during follow-up, time of follow up, TNM classification, prostate volume, toxicity rates, IPSS (International Prostate Symptom Score). In order to put the results of this study in context, we compared with reference data from EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. Correlations of PSA values / IPSS and HRQOL measures were calculated.

The participants of this study cohort report better physical functioning and better global health compared to reference data, but worse social, role, and cognitive functioning. We found negative statistically significant correlations between the last measured PSA value and social functioning ($p>0,01$), cognitive functioning, pain, and constipation (all on $p<0,05$ level). Toxicity rates are 10,0% for gastrointestinal, and 12,2% for genitourinary side effects. All reported complications in toxicity are grade I.

HDR-BT in combination with additional EBRT in the presented design for high-risk prostate cancer results in high biochemical control rates with minimal side-effects. Compared to reference groups and literature results the HRQOL of this study cohort is acceptable. PSA value during follow-up seems to be a possible indicator to influence the patients' HRQOL.

5. Einleitung und Fragestellung

5.1. Neue Daten über Inzidenz des Prostatakarzinoms

Das Prostata-Karzinom (PCa) ist der zweithäufigste Tumor bei Männern in Deutschland. Es macht 26 % aller Krebserkrankungen bei Männern aus mit einem mittleren Erkrankungsalter von 69 Jahren. Der Altersfortschritt wurde als größter Risikofaktor erkannt. Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko also deutlich an: Tritt das Prostatakarzinom vor dem 50 Lebensjahr nur selten auf, liegt hingegen das Risiko, in den nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs zu erkranken für einen 75 jährigen Mann bei etwa 5%, während es bei einem 35 jährigen unter 0,1 % beträgt [1].

Von 1970 bis etwa 2003 stieg die altersstandardisierte Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland kontinuierlich an. Im Jahr 2016 waren 58.780 Patienten am Prostata-Ca erkrankt, 14.417 davon starben. Allerdings geht die Sterblichkeit seit 2016 deutlich zurück. Im Gegensatz zur Erkrankungsrate hat sich die altersstandardisierte Sterberate bis zum Jahr 2007 kontinuierlich verringert und verläuft seitdem annähernd stabil. Dies ist auf die Nutzung des PSA-Tests (prostataspezifisches Antigen) als Bestandteil der Früherkennungsuntersuchung zurückzuführen. Ca. 75% der Tumore werden in einem frühen Stadium diagnostiziert. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt aktuell bei 89 %[1].

Aufgrund der demografischen Veränderungen sterben heute absolut gesehen fast doppelt so viele Männer an diesem Tumor trotz zuletzt wesentlich niedrigerer Sterblichkeit als vor 40 Jahren. Die Neuerkrankungszahlen liegen sogar etwa fünfmal so hoch wie Anfang der 1970er Jahre. Langfristig spielt das Prostata-Ca in der Medizin bei steigender Lebenserwartung eine wesentliche Rolle.

5.2 Verteilung des Prostatakarzinoms

In Skandinavien und im Balkan sind hohe Inzidenzen und Sterberaten zu beobachten. Gegensätzlich dazu weisen süd- und südosteuropäische Länder eine niedrigere Inzidenz auf bei allerdings doppelt so hoher Mortalität. In Deutschland fallen Inzidenz und Mortalität ins Mittelfeld in der gesamten EU. Zu erwähnen ist eine verhältnismäßig niedrige Inzidenz verbunden aber mit hoher Sterberate in Afrika und Südamerika im weltweiten Vergleich. Dagegen gehört das Prostata-Ca im asiatischem Raum viel seltener zu den Malignomen [2].

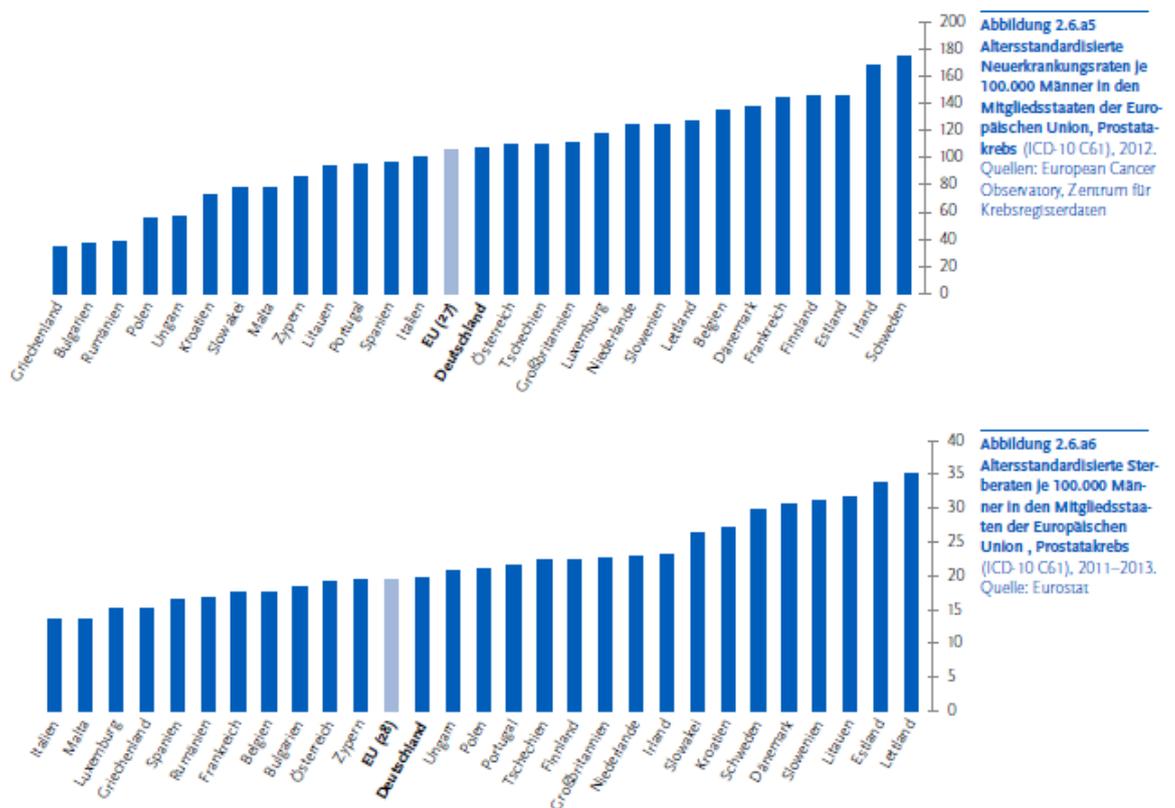


Abbildung 1: Neuerkrankungsraten und Sterberaten für das Prostatakarzinom

(oben: Altersstandardisierte Neuerkrankungsraten je 100.000 Männer in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union, Prostatakrebs (ICD-10 C61), 2012. Quellen; European Cancer Observatory, Zentrum für Krebsregisterdaten. unten: Altersstandardisierte Sterberaten je 100.000 Männer in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union, Prostatakrebs (ICD-10 C61), 2001-2013. Quellen Eurostat.)

5.3 Risiken und genetischer Einfluss des Prostatakarzinoms

Die Genese des Prostatakarzinoms (PCa) ist genauso wie die anderer Tumorerkrankungen weitgehend unbekannt. Als Risikofaktoren spielen höheres Alter, positive Familienanamnese, Rauchen, Adipositas und Bewegungsmangel eine Rolle. Allerdings scheinen einige Risikofaktoren vergleichsweise sicher zu sein: das Lebensalter, familiäre Vorbelastungen und das Hormon Testosteron [3].

Vor dem 50. Lebensjahr wird Prostatakrebs so gut wie nie beobachtet. Mit dem zunehmenden Alter zeichnet sich aber ein steigendes Krebsrisiko ab. Bei einem 45-Jährigen liegt es mit der Wahrscheinlichkeit bei etwa 1:200 innerhalb der nächsten 10 Jahren an Prostatakrebs zu erkranken; dieses Risiko steigt bei einem 75-jährigen Mann auf 1:17 [1].

Wenn Prostatakrebs familiär gehäuft auftritt, steigt das Risiko für die betroffenen Männer. Das Ergebnis der Studie von mehr als 26.500 Prostatakrebspatienten im schwedischen Krebsregister zeigte, dass je mehr direkte Angehörige, also Brüder und Väter, betroffen sind, desto höher ist tatsächlich das persönliche Risiko eines Mannes, ebenfalls an Prostatakrebs zu erkranken. Auch spielt das Alter eine Rolle: Je jünger die erkrankten Angehörigen bei der Diagnosestellung waren, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, dass vererbte Gene an der Erkrankung beteiligt waren. [4, 5].

Für genetische Faktoren sprechen die geringe Inzidenz in Asien und die relativ hohe Krankheitsrate in Afrika. Bei Männern afrikanischen Ursprungs ist Prostatakrebs häufiger als bei Weißen oder Asiaten. In Europa und Nordamerika ist die Erkrankung relativ häufig, in Ostasien (China und Japan) dagegen eher selten [6]. In Europa existiert für die Häufigkeit der Erkrankung ein Nord-Süd-Gefälle: Männer im Mittelmeerraum seltener als in Mitteleuropa und skandinavischen Ländern während deutsche Männer im Mittelfeld [2] liegen.

Der Zusammenhang zwischen Ernährung und Lebensstil ist nicht geklärt. Einige Studien lassen vermuten, dass sie möglicherweise die Entstehung von

Prostatakrebs beeinflussen. Wie beim metabolischen Syndrom spielen eine kalorien- und fettreiche Ernährung (tierische Fette) mit wenig Ballaststoffen, Übergewicht und Bewegungsmangel eine Rolle. Viel Getreide, Gemüse und Sojaprodukte wirken dagegen anscheinend schützend – denn nicht nur bei Asiaten, sondern auch bei pflanzlichen basenbildenden Ernährungsweisen ist das Erkrankungsrisiko deutlich geringer. Ebenfalls scheint regelmäßige Bewegung vor Prostatakrebs zu schützen [7].

5.4 Früherkennung und Diagnostik des Prostatakarzinoms

Das Prostata-Spezifische Antigen, in der Medizin abgekürzt PSA, ist ein von den Epithellenzellen der Prostata Drüsen gebildetes Protein. Bei gesunden Männern gehen geringe Mengen ins Blut über. Dort finden sich das totale PSA (tPSA), sowohl in freier (fPSA) als auch in gebundener Form.

Dieses Protein wurde 1970 entdeckt. Seitdem dient die PSA-Bestimmung im Blut zur Früherkennung, Diagnostik und als Verlaufsparemeter der Prostatakrebstherapie. Allerdings ist der Test in der Abwägung zwischen Schaden und Nutzen wissenschaftlich umstritten. In einer großen europäischen Studie (ERSPC) wurde der Nutzen des PSA nachgewiesen. Die Senkung der krebsspezifischen Sterberate bei Männern mit PSA-basierter Früherkennung betrug 21% nach 13 Jahren Beobachtung [8]. Als Grenzwert gilt als 4 ng/ml, bei diesem Wert ist die Sensibilität zur Detektion eines Prostatakarzinoms hoch. Der PAS-Laborwert ist individuell und altersabhängig schwankend. Zur Therapieverlaufskontrolle bei Patienten mit PCa ist die quantitative Messung des PSA ein geeigneter Parameter. Zur Diagnosestellung „Prostatakarzinom“ bedarf es neben dem PSA-Labor natürlich noch weiterer Untersuchungen.

Seit Ende der 1980er wird der PSA-Test (Test auf Prostata-spezifisches Antigen im Blut) in Deutschland bei der Krebs-Früherkennung durchgeführt.

Zur Diagnostik dient auch die digitale rektale Untersuchung. Sie hat eine hohe Spezifität zur Detektion eines Prostatakarzinoms, aber eine geringe Sensitivität.

Als Vorteil gilt, dass jeder Urologe diese Untersuchung einfach durchführen kann. Sie ist zudem mit geringer Belästigung für den Patienten und niedrigen Kosten verbunden.

Bei einem erhöhten PSA und positiven Tastbefund kann die Untersuchung mit Transrektalem Ultraschall (TRUS) als Ergänzungsdiagnostik zum Einsatz kommen, um zwischen einer gutartigen und einer bösartigen Ursache einer Prostataaffektion zu unterscheiden.

Derzeit gibt es das gesetzliche Früherkennungsprogramm in Deutschland. Das Programm beinhaltet für Männer ab dem Alter von 45 Jahren einmal jährlich eine ärztliche Vorstellung, welche Fragen nach Beschwerden oder anderen gesundheitlichen Veränderungen beinhaltet sowie die Untersuchung der äußeren Geschlechtsorgane und die Tastuntersuchung der Prostata sowie der Lymphknoten. Der Test auf PSA im Blut ist nicht Bestandteil der gesetzlichen Früherkennung.

Zum Nachweis des Prostatakarzinoms (PCa) gilt zurzeit die Entnahme mehrerer (ca. 10 -12, evtl. auch mehr) Gewebeproben aus der Vorsteherdrüse als verlässliche Methode. Die Punktion geschieht unter Antibiotikenschutz. Bei hohem PSA und negativen Biopsie-Befund wird dieser Vorgang nach einiger Zeit wiederholt.

Die Stadien werden nach der UICC-Klassifikation (2017) eingeteilt, nachdem die Gewebeproben histologisch gesichert wurden.

Als T1 und T2 werden lokal auf die Prostata beschränkte Tumore zusammengefasst, T3 bezeichnet ein fortgeschrittenes extraprostatitisches Tumorwachstum, T4 die Infiltration von Nachbarorganen. Die Stadien N1-3 (Lymphknotenbefall) und M (Metastasen) werden als fortgeschrittenes bzw. metastasiertes PCa bezeichnet.

T1:

nicht tastbarer Tumor.

- T1a: Prostatakarzinom in weniger als 5 % der Resektionsspäne nach TURP.
- T1b: Prostatakarzinom in mehr als 5 % der Resektionsspäne nach TURP.
- T1c: Prostatakarzinom in Stanzbiopsie bei nicht tastbarem Tumor.

T2:

tastbarer (auf die Prostata beschränkter) Tumor.

- T2a: Befall von weniger als 50 % eines Seitenlappens.
- T2b: Befall von mehr als 50 % eines Seitenlappens.
- T2c: in beiden Seitenlappen vorkommender Tumor.

T3:

extraprostatitisches Tumorwachstum.

- T3a: Durchbruch des Tumors durch die Prostatakapsel oder mikroskopische Infiltration des Harnblasenhalses.
- T3b: Samenblaseninfiltration.

T4:

Infiltration von Nachbarorganen: Harnblase, Rektum, Schließmuskel oder Beckenwand.

N:

Lymphknotenbefall.

- N0: kein Lymphknotenbefall.
- N1: regionärer Lymphknotenbefall.

M:

Vorliegen von Metastasen.

- M0: keine Fernmetastasen.
- M1a: Nachweis von extraregionären Lymphknotenmetastasen.
- M1b: Knochenmetastasen.
- M1c: weitere Fernmetastasen.

Tumorstadien-Gruppierung nach UICC

- Stadium I: T1 und T2a N0 M0
- Stadium II: T2b - T2c N0 M0
- Stadium III: T3 N0 M0
- Stadium IV: T4 N0 M0 oder Tx N1 oder Tx M1

Die Graduierung des Gleason-Score wurde 2014 eingeführt. Das Scoring-System wurde 1966 von dem amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason entwickelt und später nach ihm benannt. Neben der TNM-Klassifikation und dem PSA-Wert ist der Gleason-Score der wichtigste Prognosefaktor beim Prostatakarzinom [9].

Die Graduierung liefert wichtige Informationen für die Prognose der Erkrankung und für die Wahl der Therapie. Die Prognose ist eher günstig, wenn der Score unter 7 liegt; liegt dieser über 7, ist die Prognose eher ungünstig.

Gleason-Score	Graduierung
2–6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8	4
9–10	5

Tabelle 1: Graduierung des Prostatakarzinoms nach ISUP mit Hilfe des Gleason-Scores

Die Risikoklassifizierung nach d'Amico

Zur Einschätzung der biologischen Aggressivität eines Prostatakarzinoms und damit für das Risiko einer frühzeitigen Metastasierung führte der amerikanische Arzt eine dreistufige Klassifikation ein:

Niedriges Risiko:

- PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Summe \leq 6 und
- klinisches Stadium T1/T2a und
- Prozentsatz befallener Stenzen $<$ 50 % oder
- zwar sonst mittleres Risiko, aber nur eine positive Stanze

Mittleres Risiko:

- PSA 10-20 ng/ml oder Gleason-Summe 7, oder
- klinisches Stadium T2b
- zwar sonst niedriges Risiko, aber mit über 50 % positiver Stenzen, oder
- zwar sonst Hochrisiko, aber nur eine positive Stanze

Hohes Risiko:

- Gleason-Summe \geq 8 oder PSA $>$ 20 ng/ml und mehr als eine positive Stanze oder
- klinisches Stadium T2c-T3a, oder
- zwar sonst mittleres Risiko, aber mehr als 50 % positiver Stenzen

Die Einschätzung des Rezidiv-Risikos beruht auf einer Kombination von Gleason-Score, T-Kategorie und PSA-Wert des Patienten:

- niedriges Risiko: PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT-Kategorie $<$ 2a
- intermediäres (mittleres) Risiko: PSA $>$ 10 ng/ml bis 20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT-Kategorie 2b

- hohes Risiko: PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT-Kategorie 2c

Werden in den lokalen Lymphknoten oder an anderen Körperstellen keine Metastasen gefunden, bezeichnet man dies als ein lokal begrenztes (T1-2) oder lokal fortgeschrittenes (T3-4) Prostatakarzinom.

5.5 Aktuelle therapeutische Optionen des Prostatakarzinoms

Die Behandlung erfolgt abhängig vom Tumorstadium. Aktuell gibt es in allen Stadien des Prostatakarzinoms mehrere Therapiemöglichkeiten. Aktive Beobachtung (Active Surveillance), Operation, Bestrahlung und andere medikamentöse Therapieformen, wie z.B. Chemo-, Hormon- und Immuntherapie.

Für eine kurative Therapie, also für eine radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie und für die aktive Überwachung sollte die individuelle Lebenserwartung noch mindestens zehn Jahre betragen.

Die Bestrahlung wird in kurativer Absicht durchgeführt. Sie ist eine Alternative zur radikalen Prostatektomie mit vergleichbaren onkologischen Ergebnissen. Die Bestrahlung kann als perkutane Strahlentherapie, als LDR (Low Dose Rate)-Brachytherapie oder in Kombination von perkutaner Strahlentherapie mit HDR (High Dose Rate)-Brachytherapie durchgeführt werden.

5.6 Rehabilitation nach Therapie

Operation, Bestrahlung und systemische Therapie bei Patienten mit PCa können zu gesundheitlichen und psychischen Störungen unterschiedlichen Schweregrades führen. Entleerungsstörungen von Blase und Darm, erektile Dysfunktion, verminderte physische und psychische Leistungsfähigkeit sind häufige Therapiefolgestörungen nach radikaler Prostatektomie bzw. nach externer Radiatio.

Rehabilitationsziele sind Wiederherstellung der Darm- und Blasenfunktion, sexuelle Funktionen, Verbesserung der physischen und psychischen Leistungsfähigkeit, Abbau von Sorgen und Ängsten.

5.7 Ziele der Arbeit

Die Lebensqualität spielt nach einer Tumorthherapie eine entscheidende Rolle. Neben der kurativen Heilung ist die Lebensqualität das wichtigste Behandlungsziel. Inzwischen gehören die Untersuchungen der gesundheits- und psychobezogenen Lebensqualität im Bereich der Onkologie zum Standard. Sie gewinnen immer mehr und mehr an Bedeutung, insbesondere bei der gegenwärtigen demographischen Veränderung. Das Ziel der erhaltenen oder verbesserten Lebensqualität begleitet den gesamten Krankheits- und Behandlungsverlauf, beginnend bei der Diagnosestellung.

Zur objektiven Erfassung des Allgemeinzustands dient der Fragebogen QLQ-C30 in Europa. Dieser QLQ-C30- Fragebogen beinhaltet 30 Fragen und beurteilt die Lebensqualität onkologischer Patienten multidimensional über 10 Subskalen. Die Fragebögen sind nicht Tumor-krankheitsspezifisch und die Onkologie hat ein breites Spektrum. Es wurden je nach Tumorerkrankung für QLQ-C30 weitere geeignete Module als PRO (Patient Reported Outcome) - Instrumente entwickelt. Zum Einsatz kam der EORTC QLQ-C30 mit Prostata-spezifischem Modul, der momentan für Patienten mit Prostata-Ca das aktuell zu Verfügung stehende Beurteilungskriterium zur Untersuchung der Lebensqualität in der Onkologie für diese Erkrankung darstellt.

Zielsetzung war, die Lebensqualität nach der Therapie zu erfassen und mit Referenzdaten zu vergleichen. Weiterhin wurde nach möglichen klinischen Einflussfaktoren gesucht, die evtl. die Lebensqualität positiv beeinflussen könnten.

6. Material und Methodik

6.1 Patienten und Material

In die Studien wurden insgesamt 90 männliche Patienten mit der Diagnose PCa eingeschlossen, der älteste Patient war 79 Jahre alt, der jüngste 50, das Durchschnittsalter betrug 71 Jahre. Die Patienten wurden von Dezember 2009 bis Januar 2017 mit HBT-BT, kombiniert mit ERBT in den Abteilungen für Strahlentherapie und Urologie des Helios-Klinikums Bad Saarow behandelt. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde ein PCa von mittlerem und hohem Risiko diagnostiziert. Die Studie wurde vom Institutional Review Board genehmigt und eine Einverständniserklärung vor Therapiebeginn eingeholt. Die Patienten erhielten EORTC QLQ C30 –Fragenbogen nach der Behandlung zwischen 7 und 87 Monaten. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 43 Monaten.

6.1.1 Auswahl der Patienten

Wir haben unsere Ergebnisse der Fragenbögen mit den Referenzdaten der EORTC QLQ-C30 verglichen, um so herauszufinden, ob sich die Lebensqualität nach der High-Rate Brachytherapie (HDR-BT) verändert hat. Da sich die Referenzgruppen aus Patienten vor einer Therapie zusammensetzten, müssen die Ergebnisse des Vergleiches in unserer Studie diesen Umstand berücksichtigen.

6.1.2 Patientencharakteristika

Alle in diese Studie eingeschlossenen Patienten (n=90) erhielten eine HDR-BT. Vor der Therapie wurden umfassende Diagnoseverfahren durchgeführt. Dazu zählten die digitale rektale Untersuchung (DRU), das prostataspezifische Antigen (PSA), histologische Untersuchungen, Computertomographie (CT) und Knochenszintigraphie mit Technecium 99. Danach erfolgte eine

Risikostratifizierung für jeden Patienten gemäß dem National Comprehensive Cancer Network und der D`Amico-Risikostratifizierung mit Dokumentation. Ausgeschlossen wurden die Patienten, bei denen Lymph- und Knochenmetastasen oder Fernmetastasen diagnostiziert bzw. die darum chirurgisch oder radiologisch behandelt wurden. Ebenfalls Patienten mit Blasenobstruktion, die bereits zuvor transurethral therapiert wurde und mit einem Prostatavolumen über 100 cm³ wurden ausgeschlossen.

Bei den 90 Patienten wurde das PSA laborchemisch gemessen. Bei 32 Patienten wurde das PSA <10 ng/ml (35,6%), bei 27 Patienten mit 10-19 ng/ml (30%) und bei 31 Patienten >20 ng/ ml (34,4%) nachgewiesen.

PSA (ng/ml)	Anzahl (n)	Prozent (%)
<10	32	35,6
10-19	27	30
>20	31	34,4

Tabelle 2: PSA-Werte vor Therapiebeginn

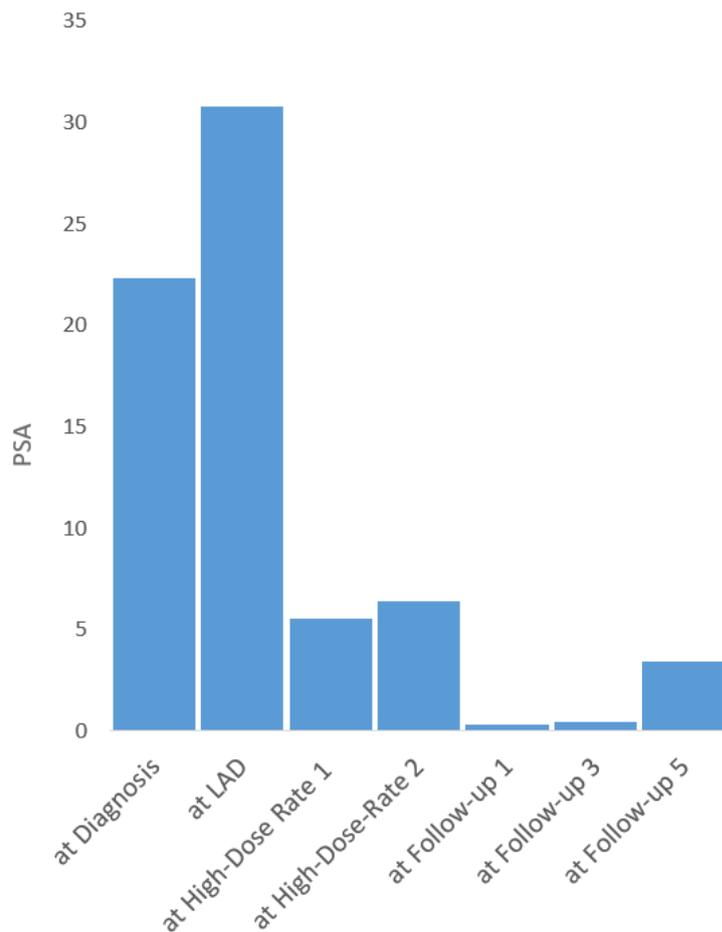


Abbildung 2: Mediane PSA-Werte im zeitlichen Verlauf

Nach Stanzbiopsie mit 10-12 Proben zeigten die histologischen Untersuchungen nach Stadieneinteilung der UICC-Klassifikation die folgenden Ergebnisse: Bei 2 Patienten fand sich ein T2a-Stadium, das entspricht 2,2%, bei 5 Patienten (5,6%) ein T2b-Stadium, bei 10 Patienten (11,1%) ein T2c-Stadium und bei 73 Patienten (81,1%) ein T3-Stadium.

T-Stadium	Anzahl (n)	Prozent (%)
2a	2	2,2
2b	5	5,6
2c	10	11,1
3	73	81,1

Tabelle 3: Tumorstadium vor Therapiebeginn

Nach den Kriterien des Gleason Score fanden sich 9 Patienten (10%) mit 6, 27 Patienten (30%) mit 7a, 24 Patienten (26,7%) mit 7b, 14 Patienten (15,6%) mit 8 und 16 Patienten (17,8%) mit 9 Score-Punkten. Mehr als die Hälfte der Patienten (60%) hatten eine günstige Prognose.

Gleason Score	Anzahl (n)	Prozent (%)
6	9	10
7a	27	30
7b	24	26,7
8	14	15,6
9	16	17,8

Tabelle 4: Gleason-Score vor Therapiebeginn

Anhand der Risikoklassifizierung nach D'Amico fand sich kein Patient mit niedrigem Risiko, 3 Patienten (3%) mit mittlerem und 87 Patienten (96,7%) mit hohem Risiko.

D'Amico	Anzahl(n)	Prozent(%)
1 (low-risk)	0	0
2 (medium-risk)	3	3,3
3 (high-risk)	87	96,7

Tabelle 5: Risikoeinteilung nach D'Amico vor Therapiebeginn

	Min	10%	25%	Median	Durchschnitt	75%	90%	Max	SD
Alter	50,00	60,00	66,00	71,00	69,39	74,00	76,00	79,00	6,44
PSA bei Diagnose	1,36	4,59	7,19	14,51	21,95	24,55	46,84	226,00	28,18
PSA Dichte	0,05	0,13	0,25	0,47	0,75	0,82	1,71	4,97	0,89
BMI	20,76	23,40	25,07	27,08	27,60	28,73	32,08	44,38	4,04
Gleason Score	6,00	6,90	7,00	7,00	7,41	8,00	9,00	9,00	0,90
D'Amico	2,00	3,00	3,00	3,00	2,96	3,00	3,00	3,00	0,19
PSA nach 1 Jahr FU	0,00	0,01	0,03	0,04	0,17	0,16	0,32	2,30	0,35
Zeit FU	7,00	19,00	31,00	43,00	46,98	64,00	81,00	87,00	22,03

Tabelle 6: Zusammenfassende Darstellung der klinischen Parameter

6.2 Technik der HDR-Brachytherapie im Afterloading-Verfahren

HDR-Brachytherapie (von engl. high-dose rate = hohe Dosisrate): Hierfür verwendet man Iridium-192. Bei der sog. Afterloading-Technik wird die Strahlenquelle während des Eingriffs über die Nadeln automatisch in die Prostata eingebracht und nach der berechneten Wirkdauer wieder entfernt.

Die HDR-BT, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des mittleren und hohen Risikoprofils.

Der Eingriff erfolgte in der Mehrzahl der Fälle in Intubationsnarkose (ITN), in Ausnahmen in rückenmarksnaher Leitungsanästhesie. Als Infektionsprophylaxe erhielten die Patienten in der Regel 2 x 875 mg Amoxicillin per os über drei Tage beginnend unmittelbar präoperativ. Nach Narkoseeinleitung erhielten die Patienten einen 16 Charrière Harnblasenkatheter, welcher mit 10 ml NaCl 0,9% geblockt wurde. Dieser diente als optimale Markierung der prostatistischen Harnröhre und des Blasenbodens, zumal in das Lumen des Katheters ein Instillagel-Luft-Gemisch appliziert wurde. Die Halterung für den Ultraschallkopf wurde mittels eines Steppers am Operationstisch befestigt, der Schallkopf im

Rektum platziert und danach in der Halterung fixiert. Die Prostata wurde systematisch longitudinal und in seriellen Transversalschnitten dargestellt (transrektaler Schallkopf 8848, bk medical). Das wiederverwendbare Template wurde am Stepper befestigt und fest an das Perineum geschoben. Darüber konnten später die Applikationsnadeln eingeführt und in der Prostata platziert werden. Unter transrektaler Sonographiekontrolle erfolgte transperineal das Vorführen der Hohlnadeln über das Template in die Prostata. Die Nadeln wurden jeweils exakt unter Schonung der Harnröhre und der vorderen Rektumwand zu unter Ultraschallkontrolle bis an die Basis der Prostata geführt. Gleichzeitig war der Blasenhalss als kraniale Grenze sicher zu identifizieren. Als minimaler Abstand zum Rektum wurden 2-3 mm eingehalten. In der transversalen Schnittebene konnte die Nadelposition und der Abstand zu den Risikoorganen Harnröhre und Rektumwand bestimmt werden.

Nach Applikation der interstitiellen Dosis von 9 Gy auf die Prostata wurden die Nadeln entfernt und die Nadeleinstichstellen am Damm zunächst manuell komprimiert und danach mit einem sterilen Verband versehen, um Nachblutungen zu vermeiden. Der Blasenkatheter wurde in den meisten Fällen bis zum nächsten Tag belassen. Es wurden in unserer Kohorte minimal 8 und maximal 20 Nadeln appliziert. Es erfolgten zwei HDR-Brachytherapie-Sitzungen im Abstand von einer Woche. Von Dezember 2009 bis Januar 2017 wurde je Sitzung eine Dosis von 9 Gy appliziert. Nach den beiden HDR-Brachytherapie-Sitzungen erfolgte die externe Bestrahlung der Prostata. Die Einzeldosis jeder Sitzung betrug 1,8 Gy und wurde an 5 Tagen der Woche bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy durchgeführt.

Da es sich in der Mehrzahl der Fälle um Hochrisikopatienten handelte, wurden zusätzlich die Samenblasen mit in das Strahlenfeld einbezogen. Aufgrund der intraoperativen Bewegung der Prostata wurde in die Bestrahlungsberechnung ein Sicherheitsrand von 10 mm einbezogen [19]. Ziel der Kombination aus interstitieller und perkutaner Bestrahlung war das Erreichen einer hohen biologisch wirksamen Gesamtdosis am Zielorgan bei möglichst geringer Schädigung der Nachbarorgane.

Neben der kurativen Absicht spielt die Lebensqualität nach der Therapie eine zunehmend wichtigere Rolle. Unsere Studie bewertete Nebenwirkungen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Unsere 79 Patienten mit hohem Risiko wurden nach einer HDR-Brachytherapie mit externer Strahlentherapie behandelt und über insgesamt 43 Monate nachverfolgt. Sie erhielten die Fragebogen EORTC und prostataspezifisches Fragebogen QLQ-C30. Dies erfolgte nach der Bestrahlungstherapie. Wir haben die ausgeführten Fragebögen von 57 Patienten zurückerhalten. 8 Patienten verstarben in diesem Zeitraum.

Die HDR-BT wurde in zwei Behandlungssitzungen (Intervall 1 Woche) mit jeweils 9 Gy pro Fraktion unter Verwendung eines Planungssystems und der Ir192 24-Behandlungseinheit GammaMed Puls iX verabreicht. Die EBRT wurde mit einer CT-basierten 3D-konformen Behandlungsplanung mit einer Gesamtdosisverabreichung von 50,4 Gy mit 1,8 Gy pro Fraktion und fünf Fraktionen pro Woche durchgeführt. Ein Follow-up für alle Patienten wurde ein, drei und fünf Jahre nach Strahlentherapie organisiert, um Nebenwirkungen der frühen und späten Toxizität, Metastasen, lokales Rezidiv und den in ng/ml gemessenen Wert für das prostataspezifische Antigen (PSA) zu bewerten. Zu den ausgewerteten Daten gehörten der PSA zum Zeitpunkt der Diagnose, die PSA-Dichte (Körper-D'Amico-Risikoklassifizierung für Prostata-Ca, digitale Rektaluntersuchung (DRE)), der PSA-Wert nach einem / drei / fünfjährigem Follow-up (FU). Das Prostatavolumen und das Frühstadium betragen für die Toxizitätsraten 8,86%. Frühe Toxizitätsraten für urogenitale Nebenwirkungen von allen behandelten Patienten waren 84,81% ($p=0,009$), PSA am ersten HDR-BT ($p=0,033$) und PSA am ersten Follow-up nach einem Jahr ($p=0,025$) haben statistische Signifikanz für ein höheres Risiko, dass während des Follow-up ein lokales Rezidiv auftritt. BT in Kombination mit zusätzlicher EBRT im vorgestellten Design für Prostata-Ca mit hohem Risiko und minimalem PSA ist negativ prädiktiv.

6.3 Fragebögen

6.3.1 QLQ-C30-Fragenbogen der EORTC

In unserer Studie wurden QLQ-C30-Fragenbogen der EORTC verwendet. Die European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ist eine gemeinnützige Organisation. Ihr Ziel ist es, die Standards in der Krebsbehandlung kontinuierlich zu verbessern. Um die Lebensqualität bei Krebstherapie zu optimieren, entwickelte man unter Verwendung des Patient Reported Outcome (PRO)-Instrumentes den EORTC QLQ-C30-Fragenbogen. Dieser beinhaltet 30 Fragen und beurteilt die Lebensqualität onkologischer Patienten multidimensional über 10 Subskalen, ist allerdings nicht krankheitsspezifisch. Für die Spezifität werden je nach Tumorerkrankung für den QLQ-C30 weitere geeignete Module als PRO-Instrument ergänzt. So ergibt sich der QLQ Pr 25 für das Prostatakarzinom.

Alle Subskalen und die sechs einzelnen Items haben einen Punktwertbereich von 0 bis 100 Punkten.

Bei der Funktions- und Lebensqualität wird die Punktzahl gleichsinnig dargestellt. Das heißt: je höher die Punktzahlen sind, desto bessere Funktions- und Lebensqualitätsergebnisse liegen vor. Anders hingegen gilt für die Subskalen der Symptome: eine höhere Punktzahl bedeutet ein ausgeprägteres Leiden an Symptomen bzw. eine stärkere Ausprägung der Probleme.

Allgemein müssen alle Subskalen und die einzelnen Items isoliert betrachtet und anhand der Daten normativ ausgewertet werden, da sie von keinem Gesamtscore repräsentiert werden.

Die Grundlagen zur Auswertung der Fragebögen und die Berechnung der einzelnen Parameters sind im EORTC-QLQ-C30 Scoring Manual beschrieben [10]. Die Prozeduren und Festlegungen der Scores wurden der dritten Ausgabe dieses Manuals entnommen [11].

Da es in der vorliegenden Studie keine Ausgangsbefragung vor der durchgeführten Therapie gab, wurden zum Vergleich die Referenzen aus den Daten der EORTC QLQ-C30 Referenzwerten hinzugezogen [12].

Aus diesen Daten wurden die Ergebnissen von folgenden Gruppen als Referenzen benutzt: PCa alle Stadien (n=3361), PCa Stadium I-II (n=959) und PCa Stadium III-IV (n=1511).

6.3.2 Auswertung der Fragebögen

Die beantworteten Fragebögen wurden mit dem EORTC QLQ – C30 Scoring Manual, dem offiziellen Handbuch der EORTC zur Auswertung des QLQ – C30 Fragebogens, ausgewertet [13]. Alle Fragen, mit Ausnahme der Lebensqualitätsskala, können mit Werten zwischen eins bis vier bewertet werden und zeigen dementsprechend eine maximale Differenz (Spannweite) von drei. Die beantworteten und zurückgesendeten Fragebögen wurden ausgewertet, zu den überwiegenden Fragen gibt es 4 Antwortmöglichkeiten mit Score 1-4.

Einzel score	Aussage
1	Überhaupt nicht
2	Wenig
3	Mäßig
4	Sehr

Tabelle 7: Frage 1-28.

Bei den Frage 28-29, Frage 55 und Frage 58 wird die Aussage mit Werten von 1-7 bewertet.

Einzel score	Aussage (Frage 28-29, Frage 55, Frage 58)
1	Sehr schlecht / überhaupt nicht / wenig zuversichtlich
2	
3	
4	
5	
6	
7	Ausgezeichnet / sehr stark / sehr zuversichtlich

Tabelle 8: Frage 28-29, Frage 55, Frage 58

Bei Frage 53 und 54 gibt es unterschiedliche Aussagen mit Bewertungen 1-4

Einzel score	Aussage (Frage 53 / Frage 54)
1	Überhaupt nicht / unverändert
2	1-2 mal / etwas schlechter
3	3-5 mal / deutlich schlechter
4	Öfter / trifft auf mich nicht zu

Tabelle 9: Frage 53-54

Zur Auswertung der Fragebögen werden die im EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, dem offiziellen Handbuch der EORTC zur Auswertung des QLQ-C30 Fragebogens, beschriebenen Formeln verwendet [13]. Für alle Skalen und Items wird ein sogenannter Rawscore (RS), der dem Ausgangswert bzw. dem Mittelwert der zugehörigen Fragen entspricht, verwendet.

Die Formel zur Ermittlung des Ausgangswertes lautet:

$$\text{Ausgangswert} = \text{RS (Rawscore)} = \frac{\sum_{i=1}^n I_n}{n}$$

Nun werden für die einzelnen Skalen und Einzelitems aus den RS entsprechende Scores berechnet. Die gestuften Skalen werden durch Transformation der RS in die Scores in lineare Skalen transformiert, die von 1 bis 100 reichen.

Für die Funktionsskalen gilt eine andere Berechnungsvorschrift als für Symptomskalen, Einzelitems oder der Lebensqualität.

Hier lautet die Formel:

$$\text{Wert} = \left(1 - \frac{RS - 1}{\text{Spannweite}}\right) * 100$$

Die Formel für die Symptomskalen bzw. Auswertung der einzelnen Items lautet:

$$\text{Wert} = \frac{RS - 1}{\text{Spannweite}} * 100$$

Die Formel zur Messung der Lebensqualität lautet:

$$\text{Wert} = \frac{RS - 1}{\text{Spannweite}} * 100$$

Durch diese Berechnungen wird erreicht, dass ein hoher Wert in der Funktionsskala auch ein hohes Maß an Funktion bedeutet. Ebenso zeigt ein hoher Wert in der Lebensqualitätsskala ein hohes Maß an Lebensqualität an. Auf der Symptomskala hingegen bedeutet ein hoher Wert ein hohes Maß an Symptomen und Problemen.

6.3.2.1 Funktionsskalen

Die fünf erfassten Funktionen zeigen positive Werte an. Je höher ein Wert einer bestimmten Funktion ist, desto besser sind das Ausmaß der Funktion und die Leistungsfähigkeit der untersuchten Patienten. Eine höhere Punktzahl repräsentiert demnach eine bessere Funktion und eine höhere Lebensqualität

1. Physical functioning (Physische Funktion): Fragen 1 bis 5
2. Role functioning (Rollenfunktion): Fragen 6 und 7
3. Cognitive functioning (Kognitive Funktion): Fragen 20 und 25
4. Emotional functioning (Emotionale Funktion): Fragen 21 bis 24
5. Social functioning (soziale Funktion): Fragen 26 und 27

6.3.2.2 Symptomskalen

In der Subskala der Symptome allerdings stellt eine höhere Punktzahl ein höheres Leiden an Symptomen bzw. Problemen dar, im Gegensatz zu den Funktionsskalen.

1. Pain (Schmerzen): Fragen 9 und 19
2. Fatigue (Erschöpfung / Müdigkeit): Fragen 10, 12, 18
3. Nausea and vomiting (Übelkeit und Erbrechen): Fragen 14 und 15

6.3.2.3 Einzelne Items

Vier Antwortmöglichkeiten (sehr, mäßig, wenig und überhaupt nicht) stehen den Patienten bei der Befragung zu Verfügung.

1. Dyspnoea (Kurzatmigkeit): Frage 8
2. Appetite loss (Appetitmangel): Frage 13
3. Insomnia (Schlafstörung): Frage 11
4. Constipation (Verstopfung): Frage 16
5. Diarrhoe (Durchfall): Frage 17
6. Financial difficulties (Wirtschaftliche Schwierigkeiten): Frage 28

6.3.2.4 Lebensqualitätsskalen

1. Global Health (Allgemeine Gesundheitszustand)
2. Live Quality (Lebensqualität)

6.3.3 Prostataspezifisches Modul des QLQ-C30

Zur Messung der Lebensqualität gibt es ergänzende krebsspezifische Fragebögen. Das Prostataspezifische Modul des QLQ-C30 ist für die Patienten mit einem lokalen oder fortgeschrittenen Prostatakarzinom entwickelt und konzipiert worden. Die Patienten werden anhand des Prostataspezifischen Moduls in Verbindung mit dem QLQ-C30 nach Lebensqualität gefragt und beurteilt.

Zur Auswertung wird wie folgt interpretiert: Je höher der einzelne Wert ist, desto schlechter ist die Lebensqualität der Tumorpatienten. Bei der Frage zur „Zukunftsaussicht“ in den Items bedeutet es hingegen, dass die „Zukunftsaussicht“ umso besser ist, je höher der Testwert ausfällt. Zum Modul zählen weitere 30 Fragen zur Lebensqualität, die sich aus der Therapie ergeben; ferner einige wichtige psychosoziale Aspekte für den PCa-Patienten.

- Leistungsfähigkeit (Frage 31)
- Hitze (Fragen 34, 38 und 39)
- Ernährung (Fragen 32, 33 und 35)
- Probleme beim Wasserlassen (Fragen 36 und 37)
- Schmerz (Fragen 43 bis 46)
- Erektionsfähigkeit (Fragen 53 und 54)
- Sexualität (Fragen 48 bis 51)
- Partnerschaft (Fragen 47 und 52)
- Psychische Belastung (Fragen 55 bis 57)
- Zukunftsaussicht (Fragen 58 und 59)

6.3.4 IPSS-Fragebogen

In unserer Studie kam auch der International Prostate Symptom Score (IPSS) mit 8 Fragen umfassender Fragebogen zum Einsatz. Der IPSS ist ein weltweit empfohlenes Symptombeurteilungssystem für Patienten mit Beschwerden der unteren Harnwege bei gutartiger Prostatavergrößerung. Der IPSS enthält sieben Fragen über Symptome und eine Frage zur Lebensqualität, wird sowohl im Rahmen der Diagnostik als auch zur Therapiekontrolle eingesetzt. Nach diesem Punktesystem werden die Patienten in solche mit milder (IPSS<8), mittlerer (IPSS=8-19) und schwerer (IPSS=20-35) Symptomatik eingeteilt.

Dieser Fragebogen wurde 1992 von der American Urological Association geschaffen [14].

6.4 Klinische Untersuchungsdaten

6.4.1 Uroflow

Die Uroflowmetrie ist ein wichtiger Parameter bei urologisch-diagnostischen Verfahren. Sie dient zur Feststellung von Blasenentleerungsstörungen und erfasst die Harnmenge pro Zeiteinheit (s) während einer Miktion. Die Uroflowmetrie gehört zu den urodynamischen Untersuchungsverfahren.

Es wurden nach der HDR-Brachytherapie Uroflowmetrien im zeitlichen Verlauf von einem, drei und fünf Jahren durchgeführt.

6.4.2 Prostatavolumenmessung

Vor der Durchführung der HDR-Brachytherapie war es erforderlich, dass eine Volumetrie der Prostata durchgeführt wurde. Patienten mit einem Prostatavolumen über 100 cm³ sollten dieser Therapie nicht zugeführt werden.

6.4.3 Restharmessung

Vor der Durchführung der HDR-Brachytherapie mussten ausreichende Miktionsverhältnisse dokumentiert werden. Da sich durch eine Radiatio des Prostatakarzinoms oftmals die Symptome einer subvesikalen Obstruktion mit zum Teil therapie relevanten Restharmengen zeigen, war die prätherapeutische Restharnbestimmung erforderlich. Ziel der Untersuchung war es, Patienten mit Restharmengen über 100 ml entweder von der Therapie auszuschließen oder ggf. medikamentöse Therapien zur Reduzierung der Restharmengen durchzuführen.

6.4.4 Erfassung der posttherapeutischen Toxizitäten

Die betreuenden Radioonkologen und Urologen des Helios Klinikum Bad Saarow führten die Nachuntersuchungen einschließlich DRE und PSA während des Nachuntersuchungsschemas nach der Ersttherapie durch. Das PSA-Versagen wurde anhand der Empfehlungen des Konsensgremiums der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology definiert [15]. Akute Toxizitäten wurden gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0 (CTCAE v4.3) vom National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 4.0) bewertet. Akute Toxizität wurde als Symptom definiert, die während oder nach der Behandlung beobachtet wurden und 6 Monate nach der Behandlung vollständig abgeklungen waren.

6.5 Statistische Methoden

Zur Abschätzung der Variablenpaare wurden die Bravais-Pearson-Korrelationskoeffizienten benutzt. Odds Ratios (OR), 95% -Konfidenzintervalle (95% -KI) und p-Werte des Wald-Tests wurden unter Verwendung einer nicht angepassten logistischen Regression für das lokale Wiederauftreten als abhängige Variable geschätzt.

Das Signifikanzniveau betrug $p=0,05$. Tests und Berechnungen wurden mit der Software R, Version 3.1.2 (R Development Core Team 2014) und SPSS, Version 25 durchgeführt.

7. Ergebnisse

7.1 Auswertung der Fragebögen

7.1.1 Ergebnisse der Funktionsskalen

Funktionsskalen beinhalten körperlich, rollenbezogene, kognitive, emotionale und soziale Funktionen. Je höher die Skalenwerte aus den ausgewerteten Fragebögen sind, desto besser sind die jeweiligen Funktionen. Die untere Tabelle und das Diagramm stellen die Mittelwerte im Vergleich der Referenzdaten des Prostata-Ca in unterschiedlichen Stadien dar.

	Referenz PCa alle Stadien n=3361	Referenz PCa Stadium I-II n=959	Referenz PCa Stadium III- IV n=1511	Eigene Ergebnisse n=57
	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)
Physische Funktion	80,2 (25,6)	93 (12)	53,2 (28,8)	81,51 (21,22)
Rollenfunktion	82,7 (28,2)	90,6 (20,3)	81,4 (29,3)	70,27 (30,13)
Kognitiv	83,2 (20,8)	86,1 (19,3)	82,8 (31,3)	73,3 (24,29)
Emotional	76,6 (23)	78 (22,8)	77,7 (22,5)	78,67 (24,07)
Sozial	80,2 (27,2)	83,9 (25)	81,5 (26,5)	71,75 (26,37)

Tabelle 10: Funktionsskalen

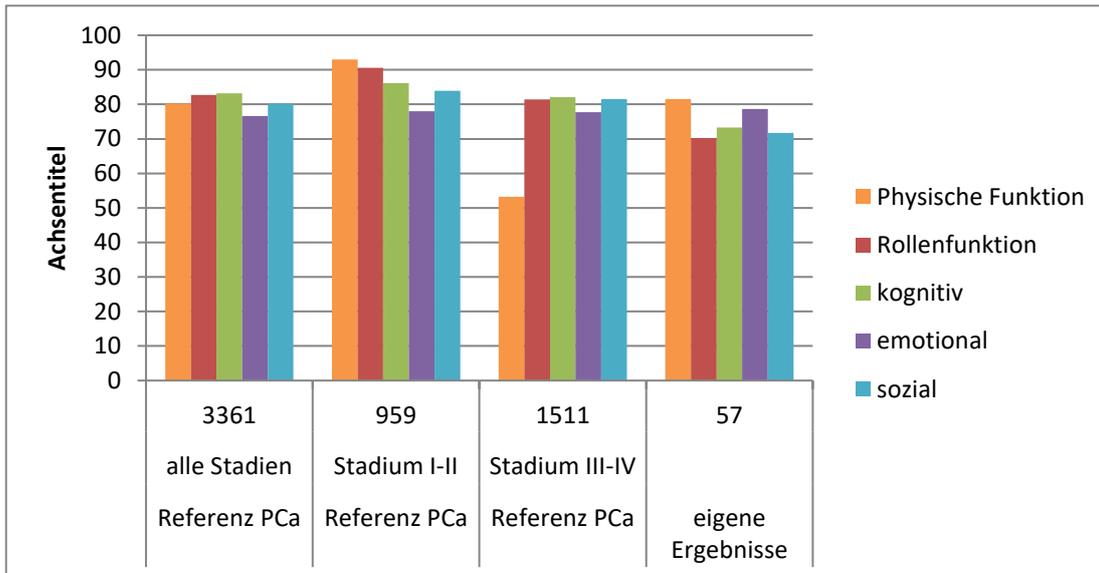


Abbildung 3: Vergleich der Funktionsskalen mit Referenz PCa

Die physische Funktion bei unserer Studie wurde bei 81,51 gemessen. In den Referenzen betrug diese 80,2 in allen Stadien, 93,0 beim Stadium I-II und 53,2 beim Stadium III-IV. Es ergab sich kein Unterschied zu den Patienten aus allen Stadien, allerdings statistisch signifikant bessere Bewertungen ($p < 0,001$) als bei Patienten im Stadium III-IV, aber schlechtere ($p < 0,001$) gegenüber den Patienten im Stadium I-II.

Die Rollenfunktion in unserer Studie wurde mit 70,27 ausgewertet, 82,7 in Referenz aller Stadien, 90,6 beim Stadium I-II, 81,4 beim Stadium III-IV, somit zeigen sich deutlich bessere Ergebnisse bei allen Stadien, beim Stadium I-II ($p < 0,001$) und auch zum Stadium III-IV gegenüber mit Signifikanz ($p < 0,05$).

Die Kognitive Funktion in unseren Studien betrug 73,3; 83,3 in allen Stadien, 86,1 in den Stadien I-II, 82,8 in den Stadien III-IV. Es kamen somit in unseren Studien schlechtere Ergebnisse zustande als in allen Referenz-Gruppen (alle Stadien und Stadien I-II $p < 0,001$, Stadien III-IV $p < 0,05$).

Es ergab sich ein Wert von 78,67 bei der emotionalen Funktion in unseren Studien, 76,6 in allen Stadien, 78,0 im Stadium I-II und 77,7 im Stadium III-IV. Der Unterschied zwischen unseren Studien und allen Referenz-Gruppen war nicht signifikant.

Anschließend erfolgte die Auswertung der sozialen Funktion. Diese präsentierte sich mit 71,75 in unseren Studien, 80,2 in allen Stadien, 83,9 in den Stadien I-II und 81,5 in den Stadien III-IV; zudem konnten statistisch signifikant bessere Ergebnisse in allen Referenz-Gruppen als in unseren Studien erhoben werden (alle Stadien $p < 0,05$, Stadien I-II $p < 0,001$, Stadien $p < 0,01$)

7.1.2 Ergebnisse der Symptomskalen

Die Symptomskalen beinhalten Müdigkeit, Schmerzen und Übelkeit/ Erbrechen. Aus den Antworten der zurückgesendeten und ausgewerteten Fragebogen ergaben sich folgende Mittelwerte, verglichen mit den Werten der Referenz-Gruppen, in nachfolgender Tabelle dargestellt. Je größer der Wert des einzelnen Symptoms ist, desto belastender wird dies empfunden und desto höher ist der Leidensdruck.

	Referenz PCa alle Stadien n=3361	Referenz PCa Stadium I-II n=959	Referenz PCa Stadium III-IV n=1511	Eigene Ergebnisse n=57
	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)
Müdigkeit	26,9 (26,6)	18,9 (22,7)	26,2 (26,5)	31,79 (25,2)
Schmerzen	23,3 (30,3)	14,6 (24,5)	20,4 (29,1)	24,3 (29,54)
Übelkeit / Erbrechen	5,1 (14,2)	2,4 (9,1)	4,7 (13,8)	3,53 (10,8)

Tabelle 11: Symptomskalen

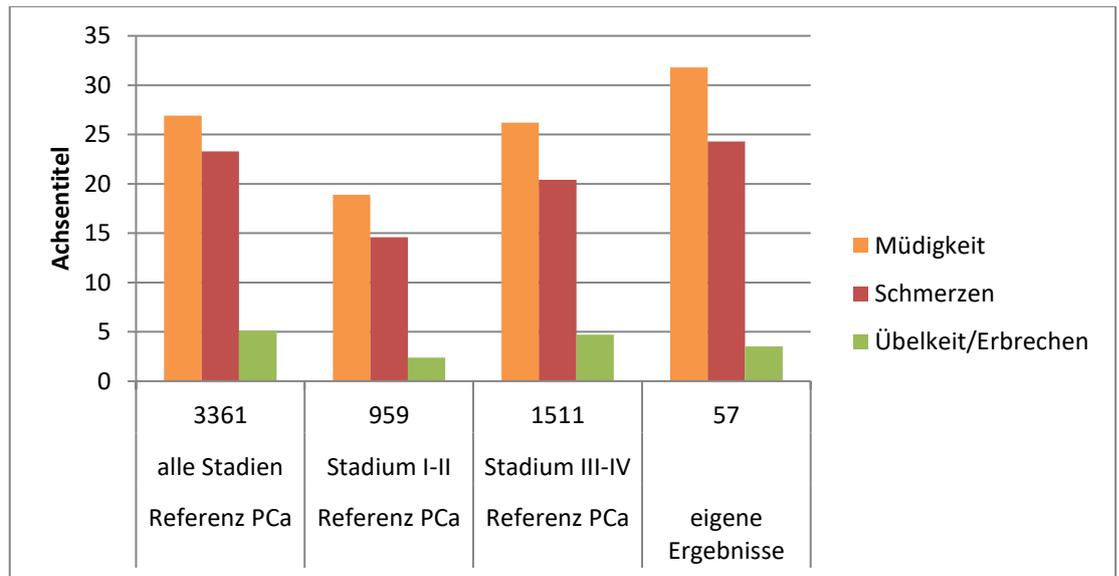


Abbildung 4: Vergleich der Symptomskalen mit Referenz PCa

Müdigkeit wurde mit 31,79 in unseren Studien gemessen. 26,9 in allen Stadien der Referenz, 18,9 in Stadien I-II der Referenz und 26,2 in Stadien III-IV der Referenz. Somit zeigte sich keine Signifikanz unserer Studien zu allen Stadien und Stadien III-IV, aber Signifikanz zu Stadien I-II ($p < 0,001$).

Es wurde mit 24,30 bei den Schmerzen in unseren Studien erhoben, 23,3 in allen Stadien der Referenz, 14,6 in den Stadien I-II der Referenz und 20,4 in den Stadien III-IV. Die Patienten in Stadien I-II der Referenz hatten signifikant weniger Schmerzen als in unseren Studien ($p < 0,01$). Zu den übrigen Patienten ergab sich kein Unterschied.

Es zeigte sich der Wert 3,53 in Bezug auf Übelkeit bzw. Erbrechen in unseren Studien, 5,1 bei in allen Stadien der Referenz, 2,4 in Stadien I-II der Referenz und 4,7 in Stadien III-IV. Bei dieser Auswertung kam es zu keinen signifikanten Unterschieden.

7.1.3 Ergebnisse der einzelnen Items

Die folgenden Skalen beinhalten die einzelnen Items: Atemnot, Appetitmangel, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Durchfall und die finanzielle Situation. Je höher der Zahlenwert, desto belastender das Erleben.

	Referenz PCa alle Stadien n=3361	Referenz PCa Stadium I-II n=959	Referenz PCa Stadium III- IV n=1511	Eigene Ergebnisse n=57
	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)
Atemnot	16,8 (25,7)	12,2 (22,6)	17,6 (26,7)	18,45 (27,71)
Appetitmangel	10,4 (22,6)	4,9 (16,3)	8,8 (22)	8,19 (20,26)
Schlaflosigkeit	24,5 (30,5)	20,9 (28,8)	23,0 (29,6)	39,89 (36,28)
Verstopfung	14,6 (27,2)	8,8 (20,3)	13,0 (26)	14,04 (25,99)
Durchfall	8,4 (19,4)	8,5 (20,2)	7,8 (18,5)	15,77 (23,61)
Finanzielle Situation	9 (21,5)	8,5 (21,2)	8,3 (20,5)	11,11 (23,89)

Tabelle 12: einzelne Items

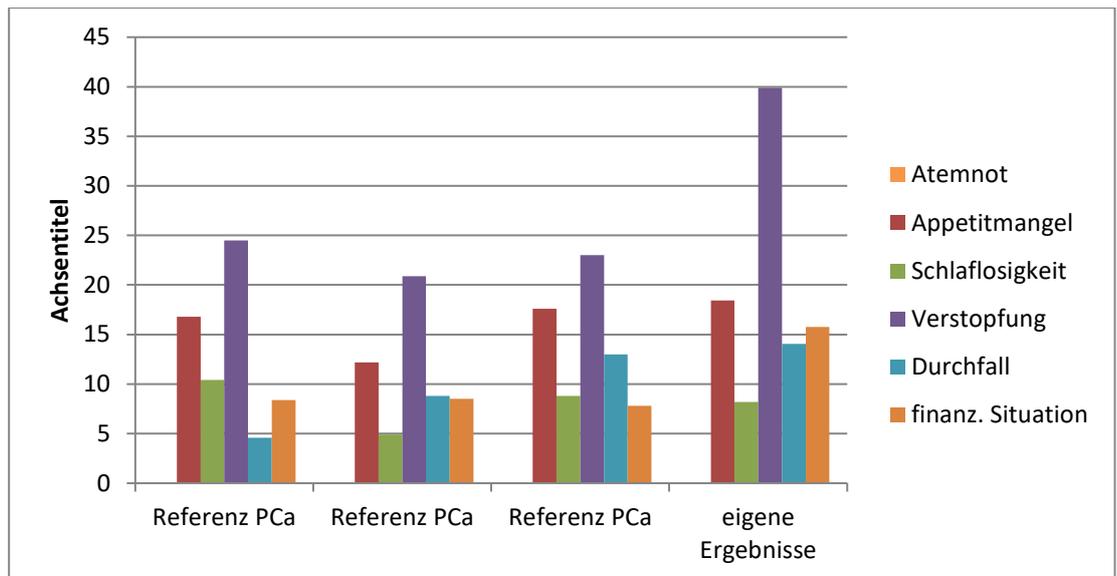


Abbildung 5: Vergleich der einzelnen Items mit Referenz PCa

Die Messung der Atemnot betrug 18,45 in unseren Studien; 16,8 in allen Stadien der Referenz, 12,2 in Stadien I-II der Referenz, 17,6 in Stadien III-IV. So ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen unseren Studien und Stadium I-II der Referenz, jedoch kein Unterschied im Vergleich zu allen anderen Stadien.

Das Symptom Appetitmangel betrug 8,19 in unseren Studien, 10,4 in allen Stadien der Referenz, 4,9 in Stadien I-II der Referenz und 8,8 in Stadien III-IV der Referenz. Der Unterschied zu allen Referenz-Gruppen war nicht signifikant.

Die Auswertung der Schlaflosigkeit lag bei 39,89 in unseren Studien, 24,5 in allen Stadien der Referenz, 20,9 in den Stadien I-II der Referenz und 23,0 in den Stadien III-IV der Referenz. Die Patienten in unseren Studien litten mehr unter Schlaflosigkeit als in allen Referenz-Gruppen. Der Unterschied war signifikant ($p < 0,001$).

Die Mittelwerte von Verstopfung betragen 14,4 in unseren Studien, 14,6 in allen Stadien der Referenz, 8,8 in Stadien I-II der Referenz und 13,0 in Stadien III-IV der Referenz. Somit zeichnete sich kein signifikanter Unterschied zu allen Referenzgruppen ab.

Über Durchfall wurde der Mittelwert mit 15,77 in unseren Stadien angegeben, 8,4 in allen Stadien der Referenz, 8,5 in den Stadien I-II der Referenz und 7,8 in den Stadien III-IV der Referenz. Die Auswertung in allen Referenz-Gruppen erzielte eine signifikant bessere Ergebnisse als in unseren Stadien ($p < 0,01$).

Ein wichtiger Teil des Items war die finanzielle Situation der einzelnen Patienten. 11,11 in unseren Stadien gemessen, 9,0 in allen Stadien der Referenz, 8,5 in den Stadien I-II der Referenz und 8,3 in Stadien III-IV der Referenz. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen unseren Studien und allen Referenz-Gruppen.

7.1.4 Ergebnisse der Lebensqualitätsskalen

Die Lebensqualität ist ein bedeutendes Kriterium bei der Tumorthherapie. Je größer der Werte der angegebenen globalen Lebensqualität ist, desto besser ist die Lebensqualität des Patienten. Bei der Auswertung wurde dies mit 61,82 in unseren Stadien erhoben, 68,4 in allen Stadien der Referenz, 70,8 in Stadien I-II der Referenz, 68,3 in Stadien III-IV der Referenz. Die Lebensqualität bei den Patienten in allen Referenzen war mit unterschiedlicher Signifikanz besser als bei Patienten in unseren Stadien ($p < 0,05$ zwischen allen Stadien, Stadien III-IV und unsere Stadien, $p < 0,01$ zwischen Stadien I-II, Stadien III-IV und unserer Stadien).

	Referenz PCa alle Stadien n=3361	Referenz PCa Stadium I-II n=959	Referenz PCa Stadium III- IV n=1511	Eigene Ergebnisse n=57
	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)	Punktwert (SD)
Lebensqualität	68,4 (22,2)	70,8 (20,5)	68,3 (22,4)	61,82 (20,92)

Tabelle 13: Lebensqualitätsskalen

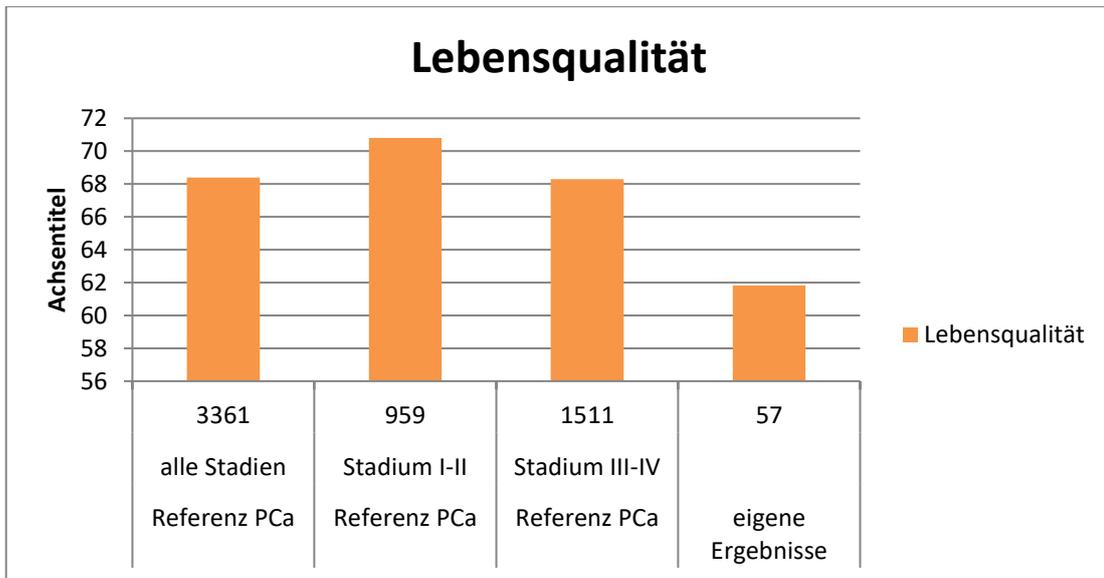


Abbildung 6: Vergleich der Lebensqualität mit Referenz PCa

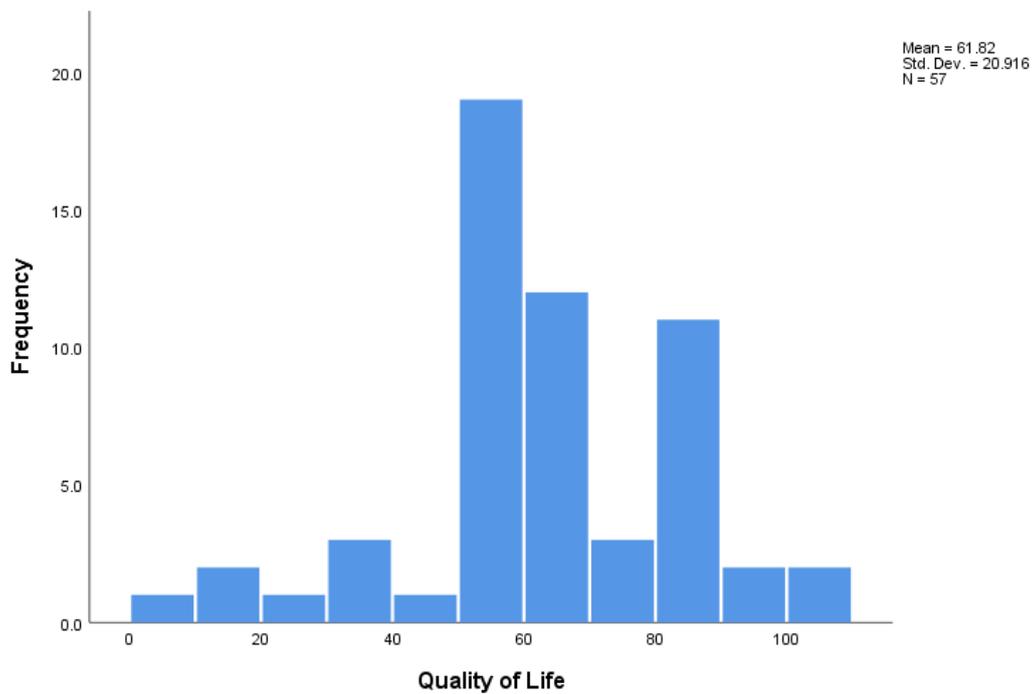


Abbildung 7: Verteilung der Lebensqualität in der untersuchten Studienkohorte

7.1.5 Ergebnisse des Prostata-Spezifischen Moduls

Nach Auswertung der beantworteten Fragebogen wurden die Mittelwerte in der u.g Tabelle dargestellt. Allgemein zeigte sich in der Studie für unsere Patienten, dass je höher der einzelne Mittelwert war, desto schlechter waren die Einzelbereiche der Lebensqualität. Eine Ausnahme davon bildete die Zukunftsaussicht.

Item	Eigene Ergebnisse – Median (n=57)
Leistungsfähigkeit	2
Hitze	5
Ernährung	4
Probleme beim Wasserlassen	3
Schmerz	12
Erektionsfähigkeit	5
Sexualität	14
Partnerschaft	4
Psychische Belastung	3
Zukunftsaussicht	5

Tabelle 14: Ergebnisse des Prostata-Spezifischen Moduls

Zu diesem Bereich können leider keine Referenzwerte hinzugezogen werden. Da diese Daten jedoch der Vollständigkeit halber im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden, sollen sie an dieser Stelle auch dargestellt werden. Es lässt sich daraus lediglich ablesen, dass sich in der hier untersuchten Kohorte die Bereiche Schmerz und Sexualität sehr negativ auf die Lebensqualität ausgewirkt haben, wohingegen Bereiche wie Leistungsfähigkeit, Probleme beim Wasserlassen und eine psychische Belastung eine eher untergeordnete Rolle gespielt haben.

7.1.6 Ergebnisse des IPSS

Unsere Patienten füllten die IPSS-Fragebogen bei der Diagnose-Stellung und erneut nach Abschluss der Therapie aus. Nach der Auswertung wurde der Median-Wert der IPSS bei der Diagnose mit 6 und mit 9 Punkten posttherapeutisch in unserer Studie erhoben. Dies zeigt, dass sich keine wesentliche Verschlechterung nach der Therapie im IPSS-Fragebogen dokumentieren ließ, so dass man davon ausgehen kann, dass es durch die Therapie auch nicht zu einer relevanten obstruktiven Miktionsymptomatik gekommen sein kann.

Variable	Min	10%	25%	Median	MW	75%	90%	Max	SD
IPSS prä	0	2	3	6	6,543	75	12	19	4,463
IPSS post	1	4	5,5	9	10,655	15	19	28	6,564

Tabelle 15: IPSS Prä- und Posttherapie

7.2 Ergebnisse der klinischen Untersuchungsdaten

7.2.1 Uroflow

In unserer Studien wurde der Median-Wert des Uroflow bei der Diagnose-Stellung mit 15,8 ml/s und mit 16 ml/s 1 Jahr bzw. 35 ml/s 3 Jahre und 59 ml/s 5 Jahre nach Therapie gemessen. Es zeigt sich, dass sich der Harnstrahl im Laufe der Jahre nach der Therapie eher verbessert hatte. Die Untersuchungsergebnisse zeigen eine deutliche Verbesserung des Miktionsflusses auf.

Variable	Min	10%	25%	Median	MW	75%	90%	Max	SD
Nach 1 Jahr	6	9,3	11	16	16,203	21	23	31	5,652
Nach 3 Jahren	15	24	28	35	35,137	41	46	71	9,810
Nach 5 Jahren	39	44	49	59	61,323	76	84	86	15,4

Tabelle 16: Uroflow im Follow-up

7.2.2 Prostatavolumenmessung

Vor der Durchführung der HDR-Brachytherapie war es erforderlich, dass eine Volumetrie der Prostata durchgeführt wurde. Hier konnte gezeigt werden, dass alle Patienten ein Prostatavolumen von unter 100 cm³ aufwiesen.

Variable	Min	10%	25%	Median	MW	75%	90%	Max	SD
Prostatavolumen	11	19	24	30	33,821	40	50	100	14,682

Tabelle 17: Prostatavolumen

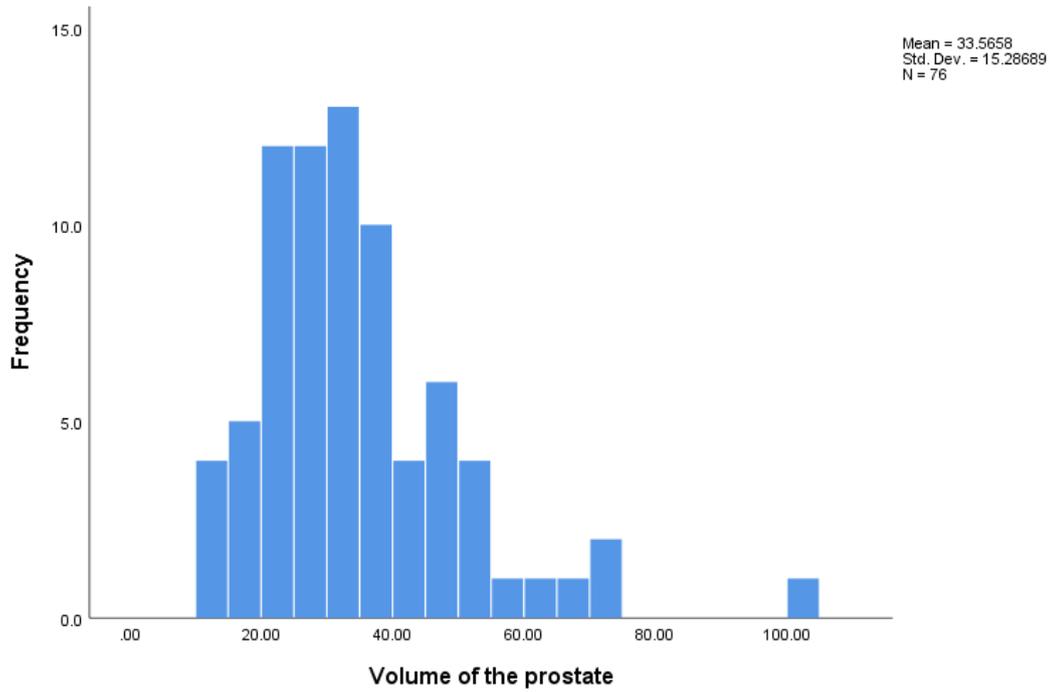


Abbildung 8: Verteilung des Prostata volumens in der Studienkohorte

7.2.3 Restharmessung

Vor der Durchführung der HDR-Brachytherapie war es erforderlich, dass ausreichende Miktionsverhältnisse dokumentiert werden mussten. Da sich durch eine Radiatio des Prostatakarzinoms oftmals die Symptome einer subvesikalen Obstruktion mit zum Teil therapie relevanten Restharmengen zeigen, war die prätherapeutische Restharmbestimmung erforderlich. Hier konnte gezeigt werden, dass alle Patienten einen Restharn von unter 100 ml aufwiesen.

Variable	Min	10%	25%	Median	MW	75%	90%	Max	SD
Restharn	0	0	0	10	21,344	30	60	100	26,521

Tabelle 18: Restharn vor Therapie

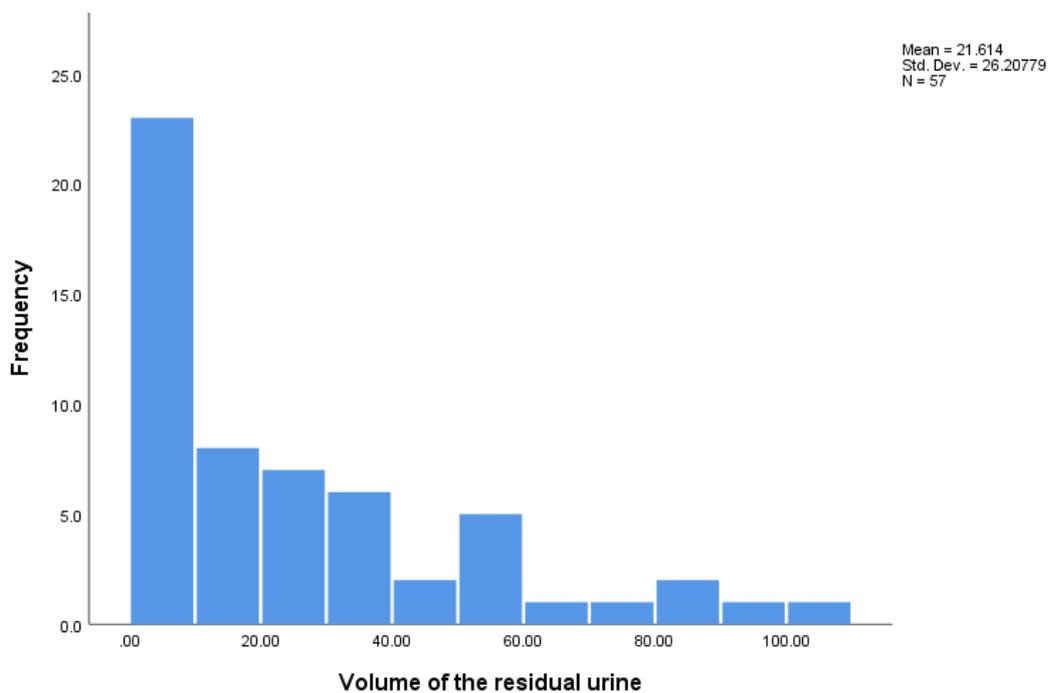


Abbildung 9: Verteilung des Restharns in der Studienkohorte

7.2.4 Posttherapeutische Toxizitäten

Bei 74,4% aller Patienten wurden keine Nebenwirkungen berichtet. Alle dokumentierten Komplikationen bei der Toxizität sind vom Grad I. Die meisten berichteten Nebenwirkungen sind Analschmerzen (5,5%), symptomatische Proktitis (2,2%) und Durchfall (2,2%) den Magen-Darm-Trakt betreffend; erhöhte Miktionsfrequenz (6,6%), Harnverhalt (1,1%), Schmerzen (1,1%) und eine Drangsymptomatik (3,3%) waren die am häufigsten beklagten Nebenwirkungen für die Harnwege. Alle Komplikationen sind in Tabelle 18 gezeigt.

		n	%
Nebenwirkungen	Keine	67	74,4
Intestinal	Schmerzen	5	5,5
	Proktitis	2	2,2
	Diarrhoe	2	2,2
	Hämorrhagie	0	0
Urogenital	Häufigkeit	6	6,6
	Drang	3	3,3
	Inkontinenz	0	0
	Hämaturie	0	0
	Harnverhalt	1	1,1
	Schmerzen	1	1,1

Tabelle 19: Auflistung der frühen Toxizitäten nach Abschluss der Therapie

7.3 Auswertung der Korrelationen

7.3.1 Korrelationen mit Patientendaten

Die Korrelation zwischen den klinischen Daten und HRQOL wurde analysiert

Parameters	Pearson Correlation (ρ)
Rollenfunktion x IPSS posttherapeutisch	-0,334 (0,014)
Kognitive Funktion x letzter PS3	-0,276 (0,042)
Soziale Funktion x letzter PSA	-0,357 (0,008)
Lebensqualität x IPSS posttherapeutisch	-0,327 (0,015)
Schmerzen x letzter PSA	0,319 (0,018)
Constipation x last PSA	0,305 (0,024)
Constipation x IPSS post	0,347 (0,009)

Tabelle 20: Korrelation zwischen EORTC und Klinischen Parametern

Zwischen Rollenfunktion und IPSS-Fragebogen nach der Therapie besteht ein negativer Zusammenhang ($r=-0,334$, $p=0,014$): je höher die angegebenen Werte sind, desto schlechter wird die Rollenfunktion erfüllt.

Bei den zuletzt gemessenen PSA-Werten in unserer Studie und der Kognitiven Funktion zeichnet sich ebenfalls ein negativer Zusammenhang ($r=-0,276$, $p=0,042$) ab: je höher der PSA-Wert, desto schlechter war die Kognitive Funktion.

Es gab ebenso auch einen negativen Zusammenhang zwischen der Sozialen Funktion und den zuletzt gemessenen PSA-Werten ($r=-0,357$, $p=0,008$): je höher der PSA-Wert, desto schlechter die Soziale Funktion.

Es ergab sich ein negativer Korrelationskoeffizient von $r=-0,327$, $p=0,015$ zwischen der Globalen Lebensqualität und den IPSS-Fragebogen-Ergebnissen

nach der Therapie: je höher die IPSS-Werte, desto eher gaben die Patienten eine schlechte Globale Lebensqualität an.

Bei der Schmerz-Symptomatik wurde ein positiver Zusammenhang zum letztem PSA-Wert gezeigt ($r=0,319$, $p=0,018$): je niedriger die PSA-Werte waren, desto geringer wurde eine Schmerz-Symptomatik beklagt.

Ebenfalls wurde ein positiver Zusammenhang zwischen Verstopfung und dem letzten PSA-Wert analysiert ($r=0,305$, $p=0,024$): je niedriger der PSA-Wert, desto weniger litten die Patienten unter Verstopfung.

Die Korrelation zwischen Verstopfung und dem IPSS-Fragebogen erzielte einen ähnlich positiven Zusammenhang ($r=0,347$, $p=0,009$): je niedriger die ausgewerteten Punkte im IPSS-Fragebogen waren, desto weniger litten die Patienten unter Verstopfung.

7.3.2 Korrelationen mit Funktionsskalen

Die globale Lebensqualität steht signifikant im Zusammenhang mit Funktionsskalen unserer Studien.

Es gibt einen eindeutigen positiven Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und der Physische Funktion ($r=0,630$): je besser die Körperliche Funktion angegeben wurde, desto besser wurde die Globale Lebensqualität beurteilt.

Es gibt ebenfalls einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Rollenfunktion ($r=0,699$): je besser die Rollenfunktion, desto besser die Globale Lebensqualität.

So gibt es auch einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Kognitiven Funktion ($r=0,469$): je besser die Kognitive Funktion, desto besser die Globale Lebensqualität.

Wiederum gibt es einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Emotionaler Funktion ($r=0,424$): je besser die Emotionale Funktion, desto besser die Globale Lebensqualität.

Es gibt ebenfalls einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Sozialer Funktion ($r=0,656$): je besser die Soziale Funktion, desto besser die globale Lebensqualität.

7.3.3 Korrelationen mit Symptomskalen

Die globale Lebensqualität steht in signifikant negativen Zusammenhang mit den Symptomskalen.

Es gibt einen eindeutigen signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Müdigkeit ($r=-0,560$), je mehr Müdigkeit angegeben wurde, desto schlechter wurde die Globale Lebensqualität beurteilt.

Es gibt einen mäßig signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Übelkeit bzw. Erbrechen ($r=-0,350$): je mehr Übelkeit und Erbrechen auftraten, desto schlechter die Globale Lebensqualität.

Es gibt einen mäßig signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Schmerzen ($r=-0,486$): je mehr Schmerzen, desto schlechter die globale Lebensqualität.

7.3.4 Korrelationen mit einzelnen Items

Zur Globalen Lebensqualität bestehen unterschiedliche Korrelationen mit einzelnen Items.

Es gibt einen mäßig signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Dyspnoe ($r=-0,466$): je mehr Dyspnoe auftrat, desto schlechter wurde die globalen Lebensqualität empfunden.

Es gibt einen negativen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der globalen Lebensqualität und Insomnie ($r=-0,198$). So scheint Insomnie keinen Einfluss auf die Globale Lebensqualität zu haben.

Es gibt einen mäßig signifikanten negativen Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Appetitlosigkeit ($r=-0,315$): je geringer der Appetit angegeben wurde, desto schlechter wurde die globale Lebensqualität beschrieben.

Es gibt einen negativen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Verstopfung ($r=-0,127$). Es schien somit, dass Verstopfung keinen Einfluss auf die globale Lebensqualität hatte.

Es gibt einen negativen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und Durchfall ($r=-0,067$). Es schien, dass Durchfall keinen Einfluss auf die globale Lebensqualität habe.

Es gibt einen negativen nicht signifikanten Zusammenhang zwischen der Globalen Lebensqualität und der finanziellen Situation ($r=-0,239$). Es schien die finanzielle Situation keinen Einfluss auf die globale Lebensqualität zu haben.

7.3.5 Korrelationen mit dem Prostataspezifischen Modul

Wie bereits bei der Darstellung der Ergebnisse der Prostata-Spezifischen Moduls beschrieben, lagen keine Referenzwerte wie beim Hauptfragebogen vor.

	Physisch	Rolle	Kognitiv	Emotion	Sozial	Fatigue	Übelkeit /Erbrechen	Schmerz	Dyspnoe	Schlaf	Appetit	Obstipation	Diarrhoe	Finanziell
Rolle	0,738**													
Kognitiv	0,431**	0,490**												
Emotion	0,399**	0,333*	0,540**											
Sozial	0,512**	0,611**	0,585**	0,310*										
Fatigue	-0,743**	0,720**	-0,653**	-0,470**	-0,519**									
Übelkeit / Erbrechen	-0,250	-0,410**	-0,393**	-0,372**	-0,420**	-0,421**								
Schmerz	-0,419**	,0508**	-0,514**	-0,442**	-0,499**	0,522**	0,287*							
Dyspnoe	-0,553**	-0,543**	-0,250	-0,314*	-0,393**	0,537**	0,481**	0,222						
Schlaf	-0,164	-0,255	-0,448**	-0,374**	-0,104	0,493**	0,300*	0,443**	0,170					
Appetit	-0,380**	-0,330*	-0,557**	-0,411**	-0,326*	0,542**	0,412**	0,443**	0,152	0,254				
Obstipation	-0,182	-0,168	-0,288*	-0,082	-0,153	0,366**	0,212	0,168	0,246	0,0199	0,155			
Diarrhoe	-0,102	-0,096	-0,014	-0,128	-0,003	0,247	0,244	0,112	0,061	0,358**	0,054	-0,048		
Finanziell	-0,128	-0,210	-0,470**	-0,218	-0,458**	0,281*	0,388**	0,412**	0,044	0,333*	0,346**	0,225	0,174	
Global Health	0,630**	0,699**	0,469**	0,424**	0,656**	-0,560**	-0,350**	-0,486**	-0,466**	-0,198	-0,315*	-0,127	-0,067	-0,239

Bemerkung: **Korrelation ist signifikant bei 0,01 level *Korrelation ist signifikant bei 0,05

Tabelle 21: Korrelation zwischen Funktions- und Symptom-Skalen der EORTC

8. Diskussion

Die HDR-Brachytherapie ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit lokal begrenztem PCa des mittleren und hohen Risikoprofils, sie ist eine minimalinvasive Therapieform. Sie ist kombiniert mit der Abgabe einer angepassten hypofraktionierten perkutanen Strahlentherapie.

Vor der Therapie wird zunächst das Tumorgebiet anhand der Befunde und mit Hilfe einer CT (Computertomographie) oder MRT (Magnetresonanztomographie) als dreidimensionales Computermodell erstellt. Es wird dann die Verteilung der Strahlen so geplant, dass das gesamte Tumorgebiet eine Mindestdosis (bei Prostatakrebs 74-80 Gy) erhält. Andererseits bleibt die Strahlung unterhalb einer bestimmten Schwellendosis für die anatomisch nahen Organe und Gewebe, um die in diesem Fall besonders strahlensensiblen Organe – Harnblase und Darm – zu schonen.

Es wurde bereits gezeigt, dass die Brachytherapie die Lebensqualität der Patienten stark beeinflusst [14, 16]. Hoskin et al. [17] berichteten, dass die Inzidenz eines frühen dritten Grades oder höher 3-7% für Urogenital- bzw. gastrointestinale Symptome jedoch 0% bei Patienten mit lokalisiertem Prostata-Adenokarzinom betrug, die allein mit HDR-BT behandelt wurden. In einer anderen Studie berichteten Barkati et.al [18] über biochemische Kontrollen nach 3 und 5 Jahren in 88% bzw. 85%. Sie berichteten über alle akuten urogenitalen Toxizitäten 3.Grades von <10%, Toxizitäten 4.Grades wurden in keinem Fall beobachtet. In der bereits 2016 publizierten Arbeit unserer Arbeitsgruppe konnte gezeigt werden, dass die frühen Toxizitäten der vorgestellten Therapie in einem sehr niedrigen Bereich lagen [19]. Das hat dazu geführt, dieses inzwischen größer gewordene Kollektiv auch zur HRQOL zu befragen.

Deger et al. [20] präsentierten Daten von 422 Patienten mit lokalisiertem PCa, die zwischen 1992 und 2001 mit HDR-BT behandelt wurden. Wie auch in unserem Therapieprotokoll berichtet, wurden alle diese Patienten einer Laparoskopie-Becken-Lymphknoten-Dissektion unterzogen, um ein genaues pathologisches Lymphknoten-Staging zu erreichen und Patienten mit Lymphmetastasen auszuschließen. Die Patienten wurden gemäß der D'Amico-Klassifikation als PCa mit geringem Risiko, mittlerem Risiko und hohem Risiko klassifiziert. Das biologische Nichtvorhandensein einer Krankheit (bNED) nach Risikogruppen betrug 100% für das Low-Risiko, 75%

für das mittlere Risiko und 60% für das High-Risk PCa nach 5 Jahren. Die fünfjährige bNED betrug 81% im niedrigen Risiko, 65% in der Zwischenrisikogruppe und 59% in der Hochrisikogruppe. Das Gesamtüberleben nach fünf Jahren und der bNED betrugen 87% bzw. 91%. Die Autoren beobachteten auch, dass der anfängliche PSA-Wert, die Risikogruppe und das Alter signifikant mit bNED zusammenhängen. Ferenc et al. [21] berichteten über physische und psychosoziale Nebenwirkungen der Brachytherapie bei verschiedenen Tumoren. Ein hoher Prozentsatz der behandelten Patienten berichtete, dass die Brachytherapie ihre Lebenszufriedenheit (54,3%), ihr Sicherheitsgefühl (41,4%) und ihr Selbstwertgefühl (34,3%) verringerte. Die höchste Häufigkeit der gastrointestinalen und urologischen Symptome wurde von PCa-Patienten berichtet.

Contreras et al. [22] verwendeten in ihrer Studie das Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC), um die Lebensqualität nach HDR-BT zu bewerten. Sechs Monate nach der Behandlung fanden sie eine signifikante Abnahme ($p < 0,05$) der Harn-, Darm- und Sexualwerte, einschließlich Harn insgesamt, Harnfunktion, Harnstörung, Harnreizung, Darm insgesamt, Darmprobleme, sexuelle Probleme insgesamt und sexuelle Probleme. 1 Jahr nach der Behandlung waren die EPIC-Werte für Urin, Darm und Sexualität gestiegen, und nur die Gesamtwerte für Darm und Darmstörungen blieben signifikant unter den Ausgangswerten.

Morton et al. [23] berichteten über HRQOL-Veränderungen bei PCa-Patienten mit mittlerem Risiko, die EBRT und einen HDR-Brachytherapie-Boost ohne ADT erhielten. Die Patienten zeigten 12 Monate und 24 Monate nach der Behandlung klinisch signifikante Abnahmen der EPIC-Gesamtwerte für Urin, Darm und Sexualität. Im Gegensatz dazu änderte sich der EPIC-Hormon-Gesamtscore aufgrund der Strahlentherapie nicht signifikant.

In der Studie von Conaglen et al. [24] kam man zu dem Schluss, dass sich die Harn-, Darm- und Sexualprobleme bei diesen Männern nach HDR-BT verschlimmerten und nach Abschluss der Therapie nicht mehr auf den Ausgangswert zurückkehren würden. Dies wurde 2 Jahre nach Abschluss der Therapie dokumentiert. In unserer Studie fanden wir auch schwerwiegende Veränderungen bei Patienten, die den Fragebogen länger nach Abschluss der Therapie ausgefüllt hatten. In einer größeren Kohorte von 347 Patienten zeigten Hjälms-Eriksson et al. [25] in einer Vergleichs-

studie zwischen RP und HDR-BT keinen wirklichen Unterschied in der HRQOL. Alle eingeschlossenen Patienten waren jedoch Patienten mit lokalisiertem PCa.

In unserer Studie hatten fast alle Patienten ein PCa mit hohem Risiko und alle erhielten ADT und laparoskopische Lymphadenektomie. Die schlechteren Ergebnisse für HRQOL unserer Studienkohorte in sozialer, rollenbezogener und kognitiver Hinsicht ergaben sich aufgrund ihres fortgeschrittenen PCa. Eine andere Studie hat funktionierende Dimensionen berichtet, die von Patienten beurteilte HRQOL-Veränderungen bei PCa-Patienten, die mit HDR-BT als Einzeltherapie behandelt wurden, bewertet wurden. Barkati et al. [18] behandelten eine ähnliche Anzahl von Patienten 79 PCa-Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko mit HDR-Brachytherapie-Monotherapie. Sieben Patienten erhielten auch neoadjuvante ADT. Sie beobachteten bereits einen Monat nach der Behandlung einen Rückgang der EPIC-Werte in allen vier Domänen. Die Harn-, Darm- und Hormonspiegel erholten sich drei Monate nach der HDR-Brachytherapie-Monotherapie. Das Alter der Patienten war ähnlich wie in unserer Studie. In diesem Bericht waren die sexuellen Gesamtwerte jedoch niedriger. In Bezug auf die körperliche Funktionsfähigkeit zeigten die Patienten dieser Studie besser als Referenzpatienten der Stadien III bis IV und hatten auch einen besseren globalen Gesundheitszustand.

Bei der Auswertung der Fragebogen der HRQOL ergab sich eine signifikante Besserung der physischen Funktion zu Referenzpatienten in allen Stadien und Stadium III-IV. Die Patienten in unserer Studie befanden sich 81% in Stadium III, insofern zeigt sich die bessere physische Funktion nach der HDR-Brachytherapie, allerdings ist sie auch abhängig vom Tumorstadium.

Die negativen Korrelationen erhöhter PSA-Werte mit einigen Dimensionen von HRQOL können durch zwei mögliche Tatsachen verursacht werden: Einerseits reagieren Patienten sehr empfindlich auf Änderungen ihrer PSA-Werte, und ein Anstieg führt häufig zu erhöhter Angst, die die HRQOL-Parameter beeinflussen kann. Andererseits ist ein erhöhter PSA-Wert bei einer PCa-Patientenindikatorerkrankung signifikant mit Schmerzen korreliert und damit direkt mit dem Gesundheitszustand verbunden. Wir konzentrierten uns auf die Parameter, die eine statistische Signifikanz in Korrelation mit dem PSA-Wert zeigten; Diese Parameter waren kognitive Funktionen ($p=0,042$), soziale Funktionen ($p=0,008$), Schmerzen ($p=0,018$) und Verstopfung ($p=0,024$). Ein erhöhter PSA bei der letzten dokumentierten Nachunter-

suchung könnte alle diese Parameter negativ beeinflussen. In unserer Studie haben 57/82 Patienten (69,5%) den EORTC-Fragebogen ausgefüllt. Diese Rate ist akzeptabel und vergleichbar mit Contreras et al. [22] die über 64/84 (76,2%) und andere mit gemeldeten Compliance-Raten von 36% bis 78% berichteten [18, 26].

Im Ergebnisteil wurden die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit Referenzwerten aus dem EORTC-Manual ins Verhältnis gesetzt. Im Folgenden sollen unsere Ergebnisse mit postoperativen Auswertungen zur Lebensqualität nach durchgeführter Therapie vergleichend dargestellt werden (Tabelle 22).

Der erste Vergleich wurde mit den Daten des Kollektivs von Bestmann et al. durchgeführt [27]. In dieser Studie wurden Männer der Altersgruppe 45 bis 75 Jahren befragt. Diese Kohorte dient demnach auch als Referenzgruppe zu Patienten mit PCa nach kurativer Therapie durch RP oder Radiatio. Die Rücklaufquote lag bei 37,6% und demnach deutlich unter der Rücklaufquote unserer Kohorte. Die Befragten des Kollektivs von Bestmann et al. zeigten einen höheren, somit besseren Wert in den Bereichen „physische Funktion“ und „Rollenfunktion“. Der Unterschied betrug im Item „Rollenfunktion“ 21,53 Scorepunkte. Dies ist der größte Unterschied im Vergleich der beiden Kollektive. Die Ergebnisse in den anderen Funktionsskalen schätzen die Patienten aus unserem Kollektiv besser oder nahezu gleich ein. Die größten Unterschiede gibt es bei den Parametern „Schmerzen“ (Mittelwerte eigene Ergebnisse: 24,3; Kollektiv Bestmann-Studie: 19,2) „Schlaflosigkeit“ (Mittelwerte Eigene Ergebnisse: 39,89; Kollektiv Bestmann-Studie: 27,6) und „Verstopfung“ (Mittelwerte eigene Ergebnisse: 14,04; Kollektiv Bestmann: 7,5).

In der Arbeit von Perl et al. [28] wurden insgesamt 1345 Patienten mit PCa jeweils 16 und 42 Monate nach Diagnosestellung befragt. Im Vergleich mit den Daten des Patientenkollektivs zeigen die Patienten dieser Studie einen höheren, somit besseren Wert in den Bereichen „physische Funktion“, „Rollenfunktion“, „kognitive Funktion“ und „soziale Funktion“, wobei der Unterschied im Item „kognitive Funktion“ mit 12,6 Scorepunkten am größten war. Die Ergebnisse in den anderen Funktionsskalen schätzen die Patienten aus unserem Kollektiv besser oder nahezu gleich ein. Die größten Unterschiede gibt es bei den Parametern „Schmerzen“ (Mittelwerte eigene Ergebnisse: 24,3; Kollektiv Perl-Studie: 13,5) „Schlaflosigkeit“ (Mittelwerte Eigene Ergebnisse: 39,89; Kollektiv Perl-Studie: 23,0) und „Verstopfung“ (Mittelwerte eigene Ergebnisse: 14,04; Kollektiv Bestmann: 8,5). Zusammenfassend schließt die Gruppe von Perl et al. aus den erhobenen Ergebnissen dieses großen Kollektivs, dass eine

selbstberichtete HRQOL von PCa-Patienten auch von Faktoren wie höherem Lebensalter, niedrigerem sozialem Stand und dem Vorhandensein von posttherapeutischen Komplikationen abhängig sind.

In der Untersuchung von Bach et al. wurde ein Patientenkollektiv 12 Monate nach durchgeführter radikaler retropubischer Prostatektomie befragt [29]. Die größten Unterschiede betrafen die Items „Rollenfunktion“ (21,13 Scorepunkte), „kognitive Funktion“ (21,3 Scorepunkte) und „soziale Funktion“ (19,75 Scorepunkte). Die Ergebnisse in den anderen Funktionsskalen sind bis auf den Bereich „Übelkeit / Erbrechen“ beim eigenen Kollektiv durchgehend besser als im Patientenkollektiv von Bach et al..

Es bleibt in diesem Vergleich festzuhalten, dass es auch hier keine geeignete Referenzgruppe gibt, die eine ähnliche Kohorte – d.h. Patienten mit nahezu ausschließlichem Hochrisiko-PCa nach der dargestellten Therapie durch HDR-Brachytherapie – untersucht hat. Die hier dargestellten Vergleichsgruppen haben zum einen eine Referenzgruppe gesunder Männer und zum anderen Patienten nach operativer Therapie untersucht. Dennoch können wir mit den vorliegenden Daten zeigen, dass die HRQOL unserer Kohorte in einigen Bereichen sogar bessere Werte als in den dargestellten Vergleichsgruppen ausweisen kann.

	Bestmann B et al. n=1150	Perl M et al. n=1345	Bach P et al. n=185	Eigene Ergebnisse n=57
Physische Funktion	91,8	89,0	94,4	81,51
Rollenfunktion	91,8	76,9	91,4	70,27
Kognitiv	80,6	85,9	94,6	73,3
Emotional	73,6	76,3	91,4	78,67
Sozial	74,1	75,7	91,5	71,75
Müdigkeit	27,4	22,8	6,4	31,79
Schmerzen	19,2	13,5	9,0	24,3
Übelkeit / Erbrechen	2,8	2,4	1,3	1,0
Atemnot	18,0	18,1	15,3	18,45
Appetitmangel	5,0	3,0	3,1	8,19
Schlaflosigkeit	27,6	23,0	15,5	39,89
Verstopfung	10,2	8,5	2,7	14,04
Durchfall	7,5	9,3	6,4	15,77
Finanzielle Situation	11,6	9,4	1,6	11,11

Tabelle 22: Vergleich postoperativer Ergebnisse zwischen drei Vergleichsstudien und der eigenen Kohorte

Die Hauptbeschränkung dieser Studie war die geringe Anzahl von Patienten, obwohl die Anzahl für eine Einzelzentrumsstudie akzeptabel war. Die Nachbeobachtungszeit hinsichtlich des Einflusses auf das krebsspezifische Überleben, das Gesamtüberleben und den biochemischen Rückfall könnte länger sein. Unsere Studie ergänzt die bereits vorhandenen Belege für die Wirksamkeit von HDR-BT in Kombination mit EBRT. Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Studie ist die Tatsache, dass keine Informationen zur Vorbehandlungsfunktion erhalten wurden, sodass keine eindeutigen Schlussfolgerungen über behandlungsbedingte Änderungen gezogen werden können. Zusätzlich wurden die von uns durchgeführten HRQOL-Vergleiche mit

Referenzdaten zur Vorbehandlung berechnet, da keine Nachbehandlung erfolgte. Behandlungsreferenzdaten waren verfügbar. Nachteilig ist auch die Tatsache, dass zur Auswertung des Prostataspezifischen Moduls keine Referenzwerte zur Verfügung standen.

Zukünftige Studien sind erforderlich, die allerdings prospektiv, longitudinal und langfristig angelegt sein sollten. Die Beurteilung der Patienten zu Studienbeginn vor der Behandlung und ihre zeitliche Verfolgung liefert wichtige Einblicke in die behandlungsbedingten Unterschiede bei der HRQOL.

9. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

HDR-BT in Kombination mit zusätzlicher EBRT im vorliegenden Design für PCa mit hohem Risiko führt zu hohen biochemischen Kontrollraten mit minimalen Nebenwirkungen. Im Vergleich zu Referenzgruppen und Literaturergebnissen ist die HRQOL dieser Studienkohorte akzeptabel. Der PSA-Wert im Verlauf während der Nachuntersuchungen scheint ein möglicher Einflussfaktor auf die HRQOL der Patienten zu sein.

10. Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

- [1] DEUTSCHES KREBSREGISTER - RKI: *Prostatakrebs : Epidemiologie*. URL https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/kid_2019_c61_prostata.pdf;jsessionid=9669206012FDAFB4599C65F7F5AAC330.1_cid363?__blob=publicationFile
- [2] ROBERT-KOCH-INSTITUT: *Zentrum für Krebsregisterdaten* 17.12.2019. URL https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html;jsessionid=6E615B24FE500132AF826E9CE8F432C5.1_cid390
- [3] S3-LEITLINIE PROSTATAKARZINOM: *Epidemiologie des Prostata-Ca*. In: *Leitlinienprogramm Onkologie | S3-Leitlinie Prostatakarzinom | Version 5.1 | Mai 2019*. URL https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf
- [4] GERHAUSER C, FAVERO F, RISCH T, SIMON R, FEUERBACH L, ASSENOV Y, HECKMANN D, SIDIROPOULOS N, WASZAK SM, HÜBSCHMANN D, URBANUCCI A, GIRMA EG, KURYSHEV V, KLIMCZAK LJ, SAINI N, STÜTZ AM, WEICHENHAN D, BÖTTCHER LM, TOTTH R, HENDRIKSEN JD, KOOP C, LUTSIK P, MATZK S, WARNATZ HJ, AMSTISLAVSKIY V, FEUERSTEIN C, RAEDER B, BOGATYROVA O, SCHMITZ EM, HUBE-MAGG C, KLUTH M, HULAND H, GRAEFEN M, LAWERENZ C, HENRY GH, YAMAGUCHI TN, MALEWSKA A, MEINERS J, SCHILLING D, REISINGER E, EILS R, SCHLESNER M, STRAND DW, BRISTOW RG, BOUTROS PC, VON KALLE C, GORDENIN D, SÜLTSMANN H, BRORS B, SAUTER G, PLASS C, YASPO ML, KORBEL JO, SCHLOMM T, WEISCHENFELDT J.: *Molecular Evolution of early onset prostate cancer identifies molecular risk markers and clinical trajectories*. In: *Cancer Cell* 2018, DOI: 10.1016/j.ccell.2018.10.016 (2018), Nr. 10, S. 16. URL <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30537516/>
- [5] BRANDT A, BERMEJO JL, SUNDQUIST J, HEMMINKI K: *Age-Specific Risk of Incident Prostate Cancer and Risk of Death from Prostate Cancer Defined by the Number of Affected Family Members*. In: *European Urology* (2010), doi:10.1016/j.eururo.2010.02.002
- [6] PROF. DR. KURT MILLER, PROF. DR. JÜRGEN GSCHWEND: <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/ursachen-und-risikofaktoren.html> : *Risikofaktoren*. URL <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/prostatakrebs/ursachen-und-risikofaktoren.html>
- [7] LUDWIG MANFRED JACOB: *Der kausale Zusammenhang von Prostata-Hyperplasie, chronischer Prostatitis und Prostatakrebs*. In: *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* 2019, Nr. 51, S. 74–80. URL <https://www.thieme-connect.com>
- [8] PAKARAINEN TOMI, JAAKKO NEVALAINEN, KIRSI TALALA, KIMMO TAARI, JANI RAITANEN, PAULA KUJALA, ULF-HAKAN STENMAN, TEUVO L.J. TAMMELA AND ANSSI AUVINEN: *The Number of Screening Cycles Needed to Reduce Prostate Cancer Mortality in the Finnish Section of the European Randomized Study of Prostate Cancer (ERSPC)*. In: *Clin Cancer Res.* (2019), Nr. 25, 839-43. URL <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s15015-019-0235-y.pdf>

- [9] P. A. HUMPHREY: *Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate*. In: *Modern Pathology* (2004), Nr. 3, S. 292–306
- [10] AARONSON NK, AHMEDZAI S, BERGMAN B, BULLINGER M, CULL A, DUEZ NJ, FILIBERTI A, FLECHTNER H, FLEISHMAN SB, DE HAES JCJM, KAASA S, KLEE MC, OSOBA D, RAZAVI D, ROFE PB, SCHRAUB S, SNEEUW KCA, SULLIVAN M, TAKEDA F.: *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. In: *Journal of the National Cancer Institute* (1993), Nr. 85, S. 365–376
- [11] FAYERS PM, AARONSON NK, BJORDAL K, GROENVOLD M, CURRAN D, BOTTOMLEY A: *on behalf of the EORTC Quality of Life Group : The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. In: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels* (2001)
- [12] NEIL W SCOTT, PETER M FAYERS, NEIL K AARONSON, ANDREW BOTTOMLEY, ALEXANDER DE GRAEFF, MOGENS GROENVOLD, CHAD GUNDY, MICHAEL KOLLER, MORTEN A PETERSEN, MIRJAM AG SPRANGERS: *on behalf of the EORTC Quality of Life Group. : EORTC QLQ-C30 Reference Values*. In: *EORTC Quality of Life Group. Belgium* (July 2008)
- [13] FAYERS PM, AARONSON NK, BJORDAL K, GROENVOLD M, CURRAN D, BOTTOMLEY A: *The EORTC QLQ-C30*. In: *Scoring Manual (3rd Edition)*. 2001). 3rd Edition (2001)
- [14] ACAR C, SCHOFFELMEER CC, TILLIER C, DE BLOK W, VAN MUILEKOM E: *Quality of life in patients with low-risk prostate cancer. : A comparative retrospective study: brachytherapy versus robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus active surveillance*. In: *J Endourol* 28 (2014), Nr. 28, 117-24
- [15] CONSENSUS STATEMENT, AMERICAN SOCIETY FOR THERAPEUTIC RADIOLOGY AND ONCOLOGY CONSENSUS PANEL: *guidelines for PSA following radiation therapy*. In: *International journal of radiation oncology, biology, physics* (1979), Nr. 37, 1035-1041.
- [16] BRANDEIS JM, LITWIN MS, BURNISON CM, REITER RE: *Quality of life outcomes after brachytherapy for early stage prostate cancer*. In: *J Urol* (2000), Nr. 163, S. 851–857
- [17] HOSKIN P, ROJAS A, LOWE G, BRYANT L, OSTLER P, HUGHES R, MILNER J, CLADD H.: *High-dose-rate brachytherapy alone for localized prostate cancer in patients at moderate or high risk of biochemical recurrence*. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2012), Nr. 82, 1376-84.
- [18] BARKATI M, WILLIAMS SG, FOROUDI F, TAI KH, CHANDER S, VAN DYK S, SEE A, DUCHESNE GM.: *High-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for favorable-risk prostate cancer: a Phase II trial*. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2012), Nr. 82, S. 1889–1896
- [19] ECKE TH, HUANG-TIEL HJ, GOLKA K, SELINSKI S, GEIS BS, KOSWIG S, BATHE K, HALLMANN S, GERULLIS H: *Prostate Specific Antigen (PSA) as Predicting Marker for Clinical Outcome and Evaluation of Early Toxicity Rate after High-Dose Rate Brachytherapy (HDR-BT) in Combination with Additional External Beam Radiation Therapy (EBRT) for High Risk Prostate Cancer*. In: *Int J Mol Sci* 2016, 17, 1879 (2016), Nr. 17, S. 1879

- [20] DEGER SERDAR , DIRK BOEHMER, JAN ROIGAS, TANIA SCHINK, KLAUS DIETER WERNECKE, THOMAS WIEGEL, WOLFGANG HINKELBEIN, VOLKER BUDACH, STEFAN A LOENING: *High dose rate (HDR) brachytherapy with conformal radiation therapy for localized prostate cancer*. In: *Eur Urol* (2005), Nr. 47, S. 441–448
- [21] FERENC S, RZYMSKI P, SKOWRONEK J, KARCZEWSKI J.: *Physical and psychosocial side-effects of brachytherapy: a questionnaire survey*. In: *J Contemp Brachytherapy* (2015), Nr. 7, S. 381–386
- [22] CONTRERAS JA, WILDER RB, MELLON EA, STROM TJ, FERNANDEZ DC: *Quality of life after high-dose-rate brachytherapy monotherapy for prostate cancer*. In: *Int Braz J Urol* (2015), Nr. 41, S. 40–45
- [23] MORTON GERARD C., ANDREW LOBLAW, HANS CHUNG, GAIL TSANG, C.R.RAXASANKREACHA, ANDREA DEABREU, LIYING ZHANG, ALEXANDRE MAMEDOV, PATRICK CHEUNG, DEIDRE BATCHELAR, CYRIL DANJOUX, EWA SZUMACHER.: *Health-related quality of life after singlefraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for prostate cancer*. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* (2011), Nr. 80, S. 1299–1305
- [24] CONAGLEN HM, DE JONG D, HARTOPEANU C, CONAGLEN JV, TYRIE: *The effect of high dose rate brachytherapy in combination with external beam radiotherapy on men's health-related quality of life and sexual function over a 2 year time span*. In: *Clin Oncol (R Coll Radiol)* (2013), Nr. 25, S. 197–204
- [25] HJÄLM-ERIKSSON M, LENNERNÄS B, ULLÉN A, JOHANSSON H, HUGOSSON: *Long-term health-related quality of life after curative treatment for prostate cancer : a regional cross-sectional comparison of two standard treatment modalities*. In: *Int J Oncol* (2015), Nr. 46, S. 381–388
- [26] RODRIGUES GEORGE, GLENN BAUMAN, VARAGUR VENKATESAN, BELAL AHMAD, MICHAEL LOCK, TRACY SEXTON, DAVID D'SOUZA, LARRY STITT, SOMAYA EID: *Cross validation of the prostate cancer radiotherapy late toxicity (PCRT) questionnaire with the expanded prostate cancer index composite (EPIC) instrument*. In: *Can J Urol* (2011), Nr. 18, S. 5802–5810
- [27] BESTMANN B, LOETTERS C, DIEMER T, WEIDNER W, KUCHLER T, ROHDE V.: *Prostatespecific symptoms of prostate cancer in a German general population*. In: *Prostate Cancer. Prostatic Dis.* 2007, 10 (1), S. 52-59 (2007), 10 (1), S. 52–59
- [28] PERL M, WALDMANN A, PRITZKULEIT R, KATALINIC A: *Zeitlicher Verlauf der Lebensqualität nach Prostatakarzinom*. In: *Der Urologe* (2012), Nr. 51, S. 706–712
- [29] BACH P, DÖRING T, GESENBERG A, MÖHRING C, GOEPEL M: *Quality of life of patients after retropubic prostatectomy- Pre- and postoperative scores of the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PR 25*. In: *Health and Quality of Life Outcomes*. (2011), 9:93, S. 1–9

11. Anhang

Fragebögen

GERMAN



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Wir sind an einigen Angaben interessiert, die Sie und Ihre Gesundheit betreffen. Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen selbst, indem Sie die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft. Es gibt keine "richtigen" oder "falschen" Antworten. Ihre Angaben werden streng vertraulich behandelt.

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

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

Während der letzten Woche:

	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mäßig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Bitte wenden

Prostata-Spezifisches Model (PSM)

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

	überhaupt			
	nicht	wenig	mäßig	sehr
31. War Ihre Leistungsfähigkeit spürbar vermindert?	1	2	3	4
32. Mussten Sie Ihre Essgewohnheiten verändern?	1	2	3	4
33. Haben Sie Gewicht verloren?	1	2	3	4
34. Hatten Sie Fieber oder Schüttelfrost?	1	2	3	4
35. Hat Ihr Appetit zugenommen?	1	2	3	4
36. Hatten Sie Probleme beim Wasserlassen?	1	2	3	4
37. Hatten Sie Blut im Urin oder in der Samenflüssigkeit?	1	2	3	4
38. Hatten Sie Schweißausbrüche?	1	2	3	4
39. Hatten Sie Hitzewallungen?	1	2	3	4
40. Haben Sie eine Brustschwellung bei sich bemerkt?	1	2	3	4
41. Hatten Sie ein Spannungsgefühl in der Brust?	1	2	3	4
42. Hat sich Ihr Geschlechtsleben negativ verändert?	1	2	3	4
43. Hatten Sie Missempfindungen an den Geschlechtsorganen?	1	2	3	4
44. Hatten Sie beim Wasserlassen Schmerzen?	1	2	3	4
45. Hatten Sie Schmerzen:				
a) beim Hinsetzen?	1	2	3	4
b) in den Knochen?	1	2	3	4
c) im Unterleib?	1	2	3	4
d) im OP-Bereich?	1	2	3	4
e) an anderer Stelle?	1	2	3	4
Wenn ja, wo?				
46a.)Nahmen Sie Medikamente gegen Schmerzen ein?	1	2	3	4
46b.) Wenn ja , wie gut haben sie geholfen?	1	2	3	4
47. Hat Ihre Erkrankung negative Auswirkungen auf Ihre Partnerschaft gehabt?	1	2	3	4

	überhaupt			
	nicht	wenig	mäßig	sehr
48. Hat Ihr sexuelles Interesse nachgelassen?	1	2	3	4
49. Hat die Häufigkeit Ihrer sexuellen Aktivität abgenommen?	1	2	3	4
50. Hat das Vergnügen an sexueller Aktivität nachgelassen?	1	2	3	4
51. Hat Ihre Zufriedenheit mit der Sexualität nachgelassen?	1	2	3	4
52. Haben sich hieraus Probleme in Ihrer Partnerschaft ergeben?	1	2	3	4

	überhaupt			
	nicht	1-2 mal	3-5 mal	öfter
53. Hatten wie während der letzten Woche eine Erektion?	1	2	3	4

54. Wie beurteilen Sie die Qualität (Dauer und Härte) der Erektion(en)?

1	2	3	4
unver- ändert	etwas schlechter	deutlich schlechter	trifft auf mich nicht zu

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

1	2	3	4	5	6	7
überhaupt nicht						sehr stark

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

.....

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

.....

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

1	2	3	4	5	6	7
wenig zuversichtlich						sehr zuversichtlich

59. Gibt es noch andere Dinge in bezug auf Ihre Erkrankung oder die Behandlung, die Ihnen wichtig sind und die bisher nicht zur Sprache gekommen sind?

.....

.....

Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Internationaler Prostata Symptom Score (IPSS)

	niemals	seltener als in einem von 5 Fällen	seltener als in der Hälfte der Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte der Fälle	fast immer
1. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
2. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie in weniger als 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
3. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie mehrmals aufhören und wieder neu beginnen beim Wasserlassen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
4. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
5. Wie oft während des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
6. Wie oft während des letzten Monats mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
7. Wie oft sind Sie während des letzten Monats im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen	0x pro Nacht	1x pro Nacht	2x pro Nacht	3x pro Nacht	4x pro Nacht	mehr als 5x pro Nacht

8. Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen in Ihrem weiteren Leben nicht mehr ändern würden?

ausgezeichnet	zufrieden	überwiegend zufrieden	gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden	überwiegend unzufrieden	unglücklich	sehr schlecht
(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)

12. Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Huijuan Huang-Tiel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Lebensqualität und klinische Ergebnisse nach HDR-Brachytherapie beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Huijuan Huang-Tiel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Ecke TH, Huang-Tiel HJ, Golka K, Selinski S, Geis BS, Koswig S, Bathe K, Hallmann S, Gerullis H. Prostate Specific Antigen (PSA) as Predicting Marker for Clinical Outcome and Evaluation of Early Toxicity Rate after High-Dose Rate Brachytherapy (HDR-BT) in Combination with Additional External Beam Radiation Therapy (EBRT) for High Risk Prostate Cancer. Int J Mol Sci 2016, 17, 1879; doi:10.3390/ijms17111879

Ich hatte folgende Anteile an der o.g. Publikation:

- Substantielle Mitwirkung an Entwurf und Fertigung der Publikation in der vorliegenden Form
- Erfassung der Daten aus dem Krankenhaus-Informationen-System des Helios-Klinikum Bad Saarow, die der Publikation zugrunde liegen
- Hospitation und Teilnahme an der Therapien im Helios Klinikum Bad Saarow

Huang-Tiel HJ, Otto I, Golka K, Selinski S, Koswig S, Bathe K, Hallmann S, Ecke TH. Health related Quality of Life (HRQOL) and Toxicity Rates after High-Dose-Rate Brachytherapy (HDR-BT) in combination with additional external beam radiation therapy (EBRT) for High Risk Prostate Cancer. Inv Clin Urol 2020

Ich hatte folgende Anteile an der o.g. Publikation:

- Substantielle Mitwirkung an Entwurf und Fertigung der Publikation in der vorliegenden Form
- Verschicken und Einsammeln der Fragebögen

- Erfassung und Auswertung der Fragebögen
- Erfassung der Daten aus dem Krankenhaus-Informationssystem des Helios-Klinikum Bad Saarow, die der Publikation zugrunde liegen
- Hospitation und Teilnahme an den Therapien im Helios Klinikum Bad Saarow

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

13. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14. Danksagung

Nach reichlicher Motivation durch meinen Doktorvater und ebenso durch meine Familie habe ich mich doch nach so vielen Jahren der Approbation und Arbeit an unzähligen Patienten für den weiteren Schritt und somit die Promotion entschieden, wohlwissend, dass dies eine Herausforderung bedeuten würde. Im Verlauf dieser Zeit erhalte ich jede Menge Hilfe von mir nahestehenden Menschen, denen ich Dank sagen möchte.

An erster Stelle möchte ich meinen Doktorvater PD Dr. med. Thorsten Ecke nennen. Zu jeder Uhrzeit war er für mich da, auch am Wochenende, hat mich aufgebaut und mir immer geholfen, in schwereren Phasen mich motiviert, weiter zu machen. Das habe ich nie als selbstverständlich angesehen.

Das gilt natürlich auch für meine Familie, meinen Mann und meinen Sohn. Wenn ich Schwierigkeiten beim Schreiben hatte, war mein Mann immer zur Stelle, hat mir mit Geduld geholfen und mich immer wieder motiviert. Im Umgang mit dem Computer habe ich viel unserem Sohn zu verdanken, Eure Hilfe bedeutet mir mehr, als sich irgendjemand überhaupt vorstellen kann. Dafür bin ich besonders dankbar.

Darüber hinaus gilt mein Dank allen Freunden und manchen Patienten, die mich immer wieder aufgerichtet haben. Dieser Rückhalt war für mich sehr wichtig.

Zudem gebührt Dank Frau Isabella Otto, Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Medizinische Psychologie der Charité, die mich bei den statistischen Auswertungen wertvoll unterstützte.

Schließlich möchte ich mich bei den Kollegen der Urologie und Strahlentherapie des Helios Klinikum Bad Saarow für die Hilfsbereitschaft und Kollegialität bedanken.