

Aus der Klinik für Strahlentherapie, Campus Mitte
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Akut- und Spättoxizität der kombinierten Strahlentherapie
bei Patienten mit lokal begrenztem Prostata-Karzinom

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Jan Gerrit Fielitz
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. V. Budach
2. Priv.-Doz. Dr. med. R. Galalae
3. Priv.-Doz. Dr. med. A. Krüll

Datum der Promotion: 14.06.2009

WIDMUNG

Meinen Eltern für Unterstützung und Vertrauen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Anatomie und Physiologie der Prostata	1
1.2. Epidemiologie des Prostatakarzinoms	2
1.3. Pathologie und Histologie	4
1.4. Klinik und Diagnostik des Prostatakarzinoms	6
1.5. Behandlung des Prostatakarzinoms	8
1.6. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	13
2. Material und Methoden	13
2.1. Patientenauswahl	13
2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien	13
2.1.2. Rekrutierte Patienten	14
2.2. Methoden der kombinierten Strahlentherapie	15
2.2.1. Afterloadingsystem, Implantations- und Strahlentherapietechnik	15
2.3. Untersuchungsgruppen und Bestrahlungsschema	19
2.4. Tumorstadium und Differenzierungsgrad	21
2.4.1. Helpap-Score/Pathologisch- urologischer Arbeitskreis Prostatakarzinom	21
2.4.2. Grading-System nach Mostofi/WHO	22
2.4.3. Gleason-Score	22
2.4.4. Gradingssysteme im Vergleich	23
2.4.5. TNM-Klassifikation	24
2.4.6. Prostataspezifisches Antigen (PSA)	24
2.4.7. Risikoeinteilung des Prostatakarzinoms	25
2.5. Nebenwirkungen der kombinierten Strahlentherapie	25
2.6. Karnofsky-Index	26
2.7. Statistische Methoden	27
3. Ergebnisse	28
3.1. Beschreibung der Untersuchungsgruppen	28
3.1.1. Altersverteilung	28
3.1.2. Nachbeobachtungszeit	29
3.2. Beschreibung Tumorstadium und Differenzierungsgrad	30
3.2.1. Gleason-Score	30
3.2.2. Pathologisch-Urologischer Arbeitskreis - Prostatakarzinom	30
3.2.3. Prognosebewertung nach Helpap	31
3.2.4. TNM-Klassifikation	32
3.2.5. Prostataspezifisches Antigen	33
3.2.6. Risikoeinteilung des Prostatakarzinoms	33
3.3. Überlebenszeitanalysen	34
3.3.1. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom HDR-BT-Verfahren	34
3.3.2. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Gleason-Score	35
3.3.3. Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Strahlentherapie-Regime	36
3.4. Karnofsky-Index im Therapieverlauf	38
3.5. Bewertung der Therapie durch die Patienten	40
3.6. Auftreten und Schweregrad der Nebenwirkungen	42
3.6.1. Analyse der urogenitalen Nebenwirkungen	42
3.6.2. Analyse der gastrointestinalen Nebenwirkungen	49
3.6.3. Analyse weiterer Nebenwirkungen	56

4. Diskussion	61
4.1. Datenerhebung	61
4.2. Patientenkollektiv	63
4.3. Mortalitätsentwicklung.....	67
4.4. Karnofsky Index als Maß der Aktivität und Leistungsfähigkeit	68
4.5. Therapiebedingte Nebenwirkungen	70
4.5.1. Urogenitale Nebenwirkungen	72
4.5.2. Gastrointestinale Nebenwirkungen	74
4.5.3. Weitere Nebenwirkungen.....	76
4.5.4. Patientenzufriedenheit.....	78
4.6. Fazit.....	79
5. Zusammenfassung	80
6. Literaturverzeichnis.....	82

1. Einleitung

1.1. Anatomie und Physiologie der Prostata

Bei der Vorsteherdrüse (Prostata) des Mannes handelt es sich um ein Organ in der Größe einer Kastanie, deren Pars prostatica urethrae (Lobus dexter et sinister) am deutlichsten ausgeprägt ist. Das dorsale Verbindungsstück (Isthmus prostatae) ist von Bedeutung bei der Entwicklung der Prostatahyperplasie, da sie sich mit zunehmendem Alter zum Lobus medius entwickelt, der den Harnabfluss behindern kann. Man unterteilt die Prostata in drei Zonen: eine Außenzone, eine periurethrale Mantelzone sowie eine Innenzone (siehe Abbildung 1).

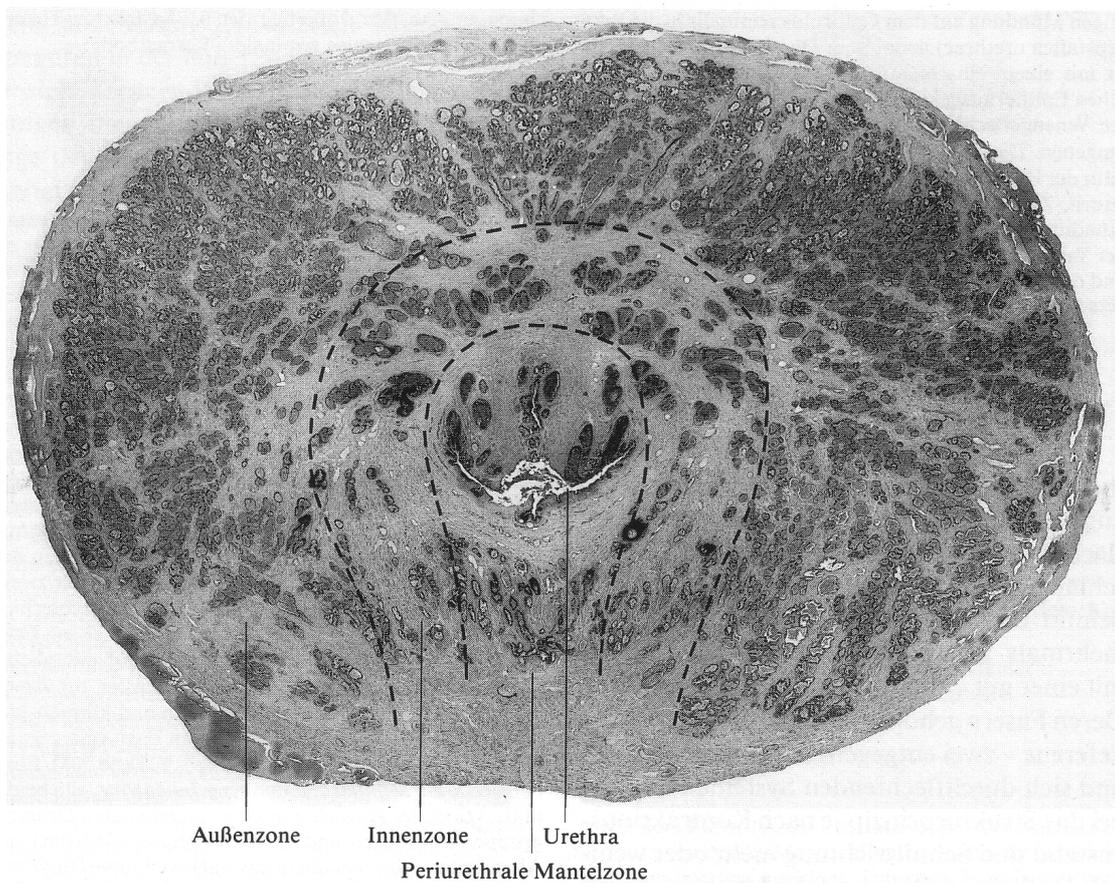


Abbildung 1: Querschnitt durch die Prostata eines 27-jährigen Mannes mit Darstellung der Außenzone, der Innenzone, der periurethralen Mantelzone und der Urethra (Bucher und Wartenberg 1989)

Die Prostata besteht aus 30-50 verzweigten, tubulo-alveolären Drüsen, die mit 15-30 Ausführungsgängen (Ductuli prostatici) auf dem Samenhügel und seitlich davon in die Urethra münden. Die DrüsenSchläuche erreichen die volle Ausbildung in der Pubertät (siehe Abbildung 2).

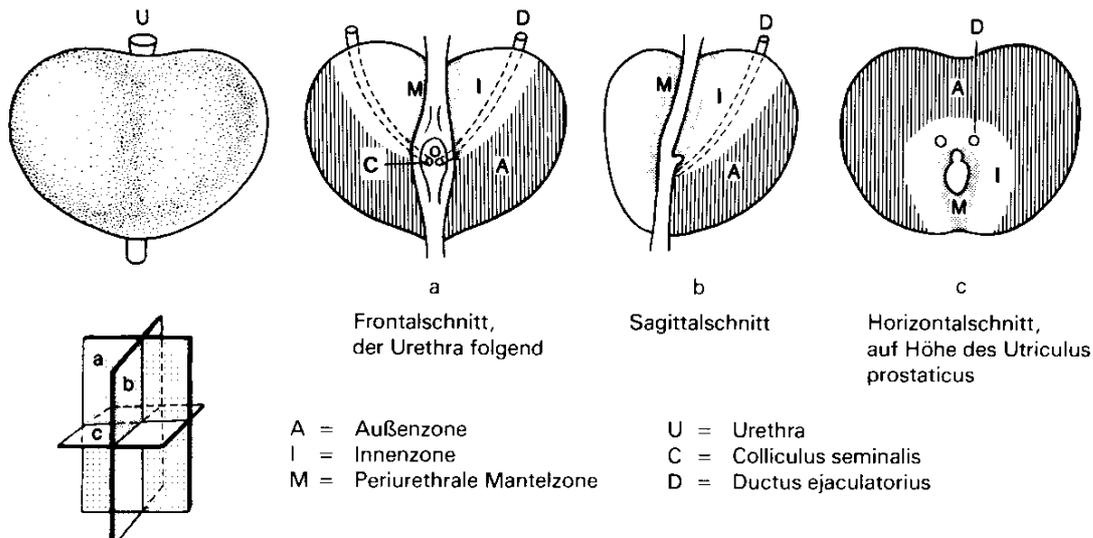


Abbildung 2: Gliederung der Prostata (Bucher und Wartenberg 1989)

Das Stroma der Prostata nimmt etwa ein Viertel bis ein Drittel des Organs ein und hat eine derbe Konsistenz. Es besteht aus Bündeln von glatten Muskelzellen, die sich in allen möglichen Richtungen durchflechten und bei der Ejakulation das Sekret auspressen. Des Weiteren finden sich im Stroma kollagene Bindegewebsfasern, viele elastische Netze, Blut- und Lymphgefäßen sowie Nervenfasern. Umhüllt wird die Prostata von einer aus faserigem Bindegewebe und glatten Muskelzellen bestehenden Kapsel.

1.2. Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Mit zunehmendem Alter verlieren die Zellen des Stromas im Bereich der periurethralen Mantelzone und der Innenzone der Prostata zunehmend die Fähigkeit das Hormon Dihydrotestosteron (DHT) abzubauen. Daraus entwickelt sich eine zunehmende Prostatahyperplasie. Aus einer benignen Prostatahyperplasie kann durch maligne Entartung ein Prostatakarzinom entstehen. Dies ist eine begünstigende, aber keine zwingende Voraussetzung für die Entstehung eines Karzinoms.

Die Schätzung des Robert-Koch-Instituts für das Jahr 2002 weist für das Gebiet der Bundesrepublik Deutschland 424.250 Krebsneuerkrankungen aus (Männer 218.250; Frauen 206.000). Im Vergleich zur Schätzung für das Jahr 2000 erwartete das Institut weitere 8.000 Fälle von Prostatakarzinomen. Gemeinsam mit dem Mammakarzinom sind diese beiden häufigsten Krebsarten bei Frauen und Männern für mehr als die Hälfte der Zunahme der Krebsneuerkrankungen verantwortlich. Im Wesentlichen sind beim Prostatakarzinom diese höheren Erkrankungszahlen einer Verbesserung der PSA-Bluttests geschuldet wie auch einer

verbesserten Erfassung von Prostatakarzinom-Neuerkrankungen. Für das Jahr 2002 schätzt das Robert-Koch-Institut die Zahl von Neuerkrankungen an Prostatakarzinom für Deutschland auf 48.650, wobei darunter 5.150 Personen im Alter unter 60 Jahren sind. Damit stellt das Prostatakarzinom mit 22,2% aller 218.250 geschätzten Neubildungen den mit Abstand häufigsten Tumortyp dar, noch deutlich vor Darmkrebs (16,3%), Lungenkarzinom (14,9%), Harnblasenkrebs (8,6%) oder Magenkarzinom (5,1%) (GeKiD 2006).

Im Vergleich zu den übrigen Ländern der Europäischen Union liegen die in Deutschland ermittelten Erkrankungsdaten für Prostatakrebs im oberen Bereich auf Platz Fünf. Die höchsten Raten finden sich in Schweden und Finnland, die niedrigsten in Griechenland, Polen und Lettland (siehe Abbildung 3).

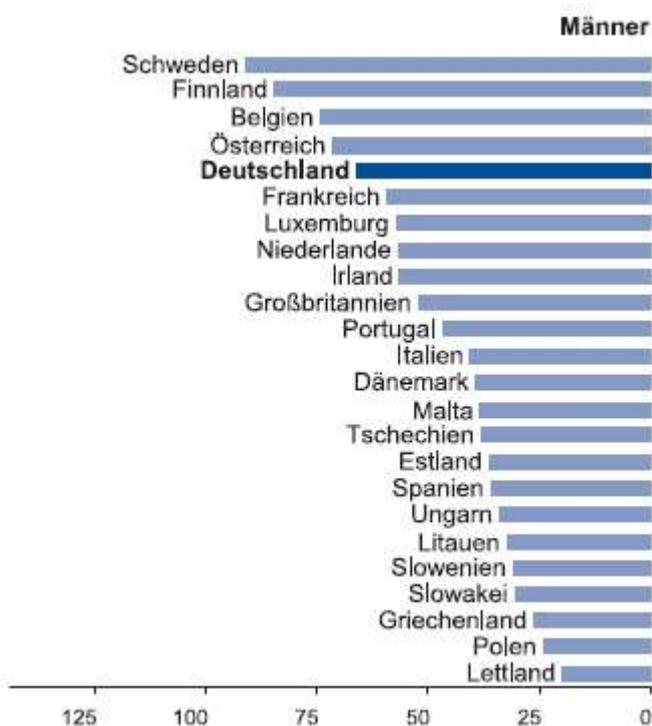


Abbildung 3: Altersstandardisierte Neuerkrankungsrate für Prostatakarzinom in der Europäischen Union 2002. Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner (GeKiD 2006)

Seit Ende der 1980er Jahre ist nach einem zuvor leicht zunehmenden bis gleich bleibenden Verlauf ein steiler Anstieg der Neuerkrankungsdaten an Prostatakarzinom in Deutschland zu verzeichnen. Dieser Anstieg beruht größtenteils auf dem Einsatz neuer Diagnosemethoden (z.B. Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA)). Autopsiestudien weisen einen großen Anteil unentdeckter, asymptomatischer Prostatakarzinome bei den 70- und über 80jährigen Männern auf. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt beim Prostatakarzinom bei etwa 82% (GeKiD 2006).

Nach Scardino et al. (1992) hat ein in den westlichen Industrienationen geborene männliche Person ein Risiko von 40%, während seiner Lebenszeit ein Prostatakarzinom zu entwickeln, jedoch nur noch ein 10%iges Risiko für ein symptomatisches Prostatakarzinom bzw. nur ein 3%iges Sterberisiko für dieses Karzinom. Die Ursache für das plötzliche, unkontrollierte und entartete Wachstum der Prostata Drüse ist nicht bekannt. Das Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken (nicht jedoch das Risiko, daran zu versterben) steigt mit zunehmendem Alter (siehe Abbildung 4).

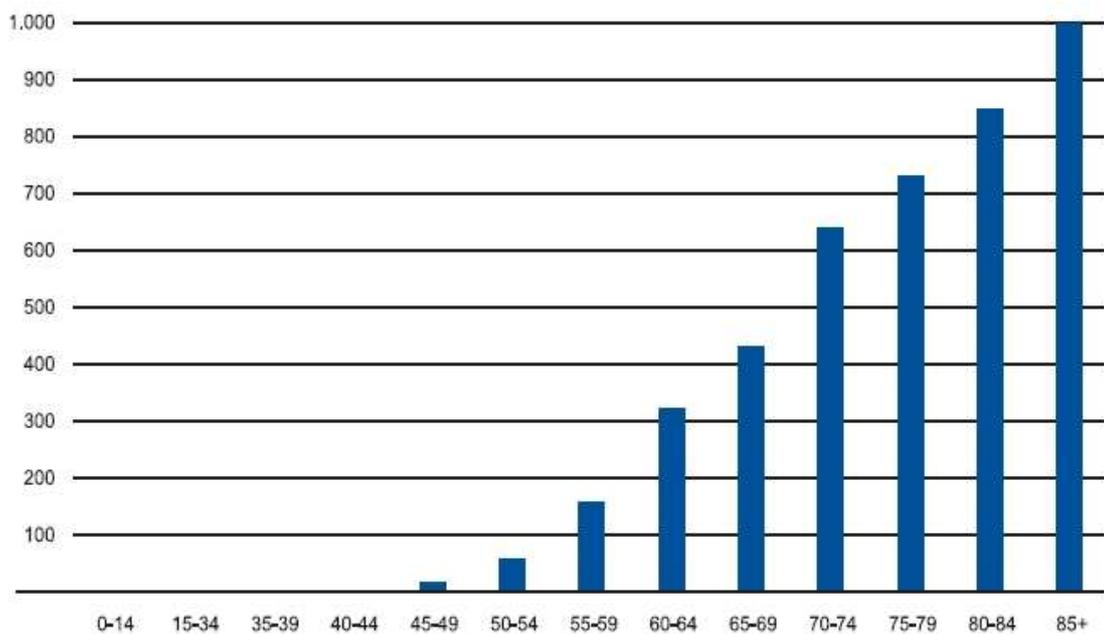


Abbildung 4: Schätzung der altersspezifischen Inzidenz des Prostatakarzinoms in der Bundesrepublik Deutschland für das Jahr 2002. Neuerkrankungen pro 100.000 Personen in den aufgeführten Altersklassen (GeKiD 2006)

Auch hormonelle Einflüsse sollen zur Entstehung des Prostatakrebses beitragen. Weiterhin werden Umwelteinflüsse wie z. B. Rauchen, starker Alkoholkonsum, vor allem aber ein zu hoher Anteil tierischer Fette und zu wenig Ballaststoffe in der Nahrung diskutiert. Demgegenüber gilt eine überwiegend pflanzliche Ernährung als positiv (geringes Prostatakrebsrisiko in asiatischen Ländern). Auch genetische Faktoren scheinen eine Rolle zu spielen, denn das Erkrankungsrisiko von Männern aus Familien mit Prostatakrebs liegt über dem Durchschnitt.

1.3. Pathologie und Histologie

Die Entwicklung des Prostatakarzinoms umfasst verschiedene Stufen. Zunächst kommt es zu einer atypischen adenomatösen Hyperplasie, die durch eine Neubildung mikroglandulärer

Strukturen mit einreihigem basalen und sekretorisch-laminalem Epithel gekennzeichnet ist und die astrozentrale bzw. die Transitionalzone betrifft. Meistens in der Peripherie finden sich hyperplastische Noduli. Die Basalzellschicht ist fragmentiert. Ein weiteres Stadium ist die prostatiche intraepitheliale Neoplasie (PIN) der Prostata. In der peripheren Zone findet sich eine Aufhebung des Strukturmusters mit büschelförmigen, mikropapillären, kribriformen und flachen Mustern. Die Basalzellen sind intakt bis fragmentiert. Es findet sich eine fokale Proliferation epithelialer Zellen entlang der prostatichen Azini und Gänge (Bostwick et al. 1993), ohne dass dabei die Basalzellschicht durchbrochen wird. Die Tumorentwicklung läuft über fünf weitere Stadien mit Zunahme der genetischen Defekte und einer Zunahme der gestörten Proliferation hin ab (benigne Prostatahyperplasie, atypische adenomatöse Hyperplasie, low-grade intraepitheliale Neoplasie, high-grade intraepitheliale Neoplasie und hochdifferenziertes Prostatakarzinom). Die low-grade PIN beinhaltet niedrig- bis mittelgradige Zelldysplasien, die high-grade PIN hingegen hochgradige bis schwere Dysplasien oder ein Carcinoma in situ. Kovi et al. (1988) unterschieden zwischen einer atypischen großen azinären (intraduktalen) Hyperplasie (= intraglanduläre oder intraduktale Hyperplasie) und der atypischen kleinen azinären Hyperplasie (= atypische adenomatöse Hyperplasie). Der hauptsächliche Unterschied zwischen beiden Formen besteht darin, dass die große azinäre atypische Hyperplasie eine epitheliale Proliferation ohne Bildung neuen Drüsengewebes darstellt, während die kleine azinäre atypische Hyperplasie eine Gewebeneubildung mit Drüsengewebe zeigt. Kovi et al. (1988) untersuchen die Frage, ob eine azinäre atypische Hyperplasie ein Precursor für Prostatakarzinom ist und fanden heraus, dass bei Patienten im Alter zwischen 36-60 Jahren atypische Hyperplasien wesentlich häufiger bei Prostatakarzinompatienten anzutreffen waren als bei Patienten mit benigner Prostatahyperplasie (86,8% vs. 37,9%). Bei den über 60jährigen Patienten mit Prostatakarzinom bzw. benigner Prostatahyperplasie hingegen war dies nicht mehr der Fall (68,8% vs. 65,1%). Somit zeigen vor allem Patienten im Alter unter 60 Jahre ein erhöhtes Prostatakarzinomrisiko, wenn sich histologisch atypische Hyperplasien in Biopsiematerial nachweisen lassen.

Die histologische Diagnose des Prostatakarzinoms beinhaltet drei Hauptkriterien: Anaplasie des Zellkerns, Stromainvasion und eine unruhige Drüsenarchitektur. Zunächst hatte sich in Deutschland die histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms durch die Einteilung des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises Prostatakarzinom etabliert (Helpap 1991). Das "National Prostate Cancer Project" empfahl 1979 die Anwendung des "Gleason Grading System" als standardisiertes Gradingssystem für das Prostatakarzinom. Das System verwendet fünf Differenzierungsmuster. Da etwa 50% der Tumoren mehr als ein Muster aufweisen, benutzt das Gleason System ein primäres und ein sekundäres Muster. Die Summe beider Muster ergibt den

Gleason Score (Gleason 1977, Gleason et al. 1974). Heute ist die Einteilung nach Gleason der weltweit akzeptierte Standard.

Die Prostata, deren fünflappige Anatomie von Lowsley (1912) erstmals detailliert beschrieben und von McNeal et al. (1986) verfeinert dargestellt wurde, teilt sich in drei glanduläre (periphere, transitionale und anteromediale fibromuskuläre Zone) sowie eine nichtglanduläre Zone (zentrale Zone) auf. Morphologische Untersuchungen an Prostatektomie-Präparaten haben gezeigt, dass die Mehrzahl der Tumoren im Stadium T1 (nicht tastbarer Knoten, gut abgrenzbare Drüse) ihren Ursprung oft in der transitionalen Zone haben, während Tumore im Stadium T2b (Befall eines ganzen Lappens, aber noch intakte Organgrenze) überwiegend in der peripheren Zone entstehen. Tumore, die in der Transitionalzone entstehen, breiten sich kugelförmig aus und bleiben lange Zeit innerhalb dieser Zone lokalisiert, da sie nach ventral durch die anteromediale fibromuskuläre Zone und durch die Kapsel der Prostata begrenzt werden. Sie infiltrieren selten die Samenblasen. Tumore, die ihren Ursprung außerhalb der Transitionalzone haben, verlieren ihr kugelförmiges Wachstumsverhalten ab etwa einem Durchmesser von 1-2 cm und infiltrieren dann häufig die Samenblasen. Die Tumoraggressivität im jeweiligen T-Stadium ist von vielen Faktoren wie z.B. dem Gleason-Score und dem PSA-Wert abhängig.

1.4. Klinik und Diagnostik des Prostatakarzinoms

In den Tumorstadien, in denen das Prostatakarzinom sich als nicht tastbarer Knoten in einer sonst gut abgrenzbaren Drüse zeigt (T1) oder erst ein Befall eines oder des ganzen Prostatalappens bei noch intakter Organgrenze vorliegt (T2), hat der Betroffene in der Regel keine klinischen Symptome. Diese treten erst dann auf, wenn der Tumor gegen die Harnröhre vorwächst. Es können dann Pollakisurie, eine Abnahme des Harnstrahls, Dysurie und Hämaturie auftreten. Im weiteren Verlauf kann es infolge des Tumorwachstums zu Blasenentleerungsstörungen mit Restharnbildung, zunehmender Abflussstörung der Nieren und letztlich urotoxischen Allgemeinerscheinungen kommen (Klosterhalfen 1985).

Die Diagnose eines frühen Prostatakarzinoms ist insofern problematisch, da es sich hierbei in erster Linie um nicht tastbare Karzinome handelt. So fallen beispielsweise Prostatakarzinome im Stadium T1c nur durch einen erhöhten PSA-Wert auf. Beim lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom findet sich bei der digitalen rektalen Untersuchung oft eine holzharte, höckerige Drüse. Allerdings nicht jeder harte Knoten muss einem Karzinom entsprechen (Klosterhalfen 1985).

Als bedeutsam im Rahmen der Diagnose gilt die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA). PSA ist prostataspezifisch, jedoch nicht prostatakarcinomspezifisch. Der Wert kann sowohl beim Prostatakarzinom als auch bei benigner Prostatahyperplasie oder Prostatitis erhöht sein. Eine digitale rektale Untersuchung der Prostata selbst kann zu einem durchschnittlichen Anstieg des PSA um das 1,5-fache des Ausgangs-Wertes führen (Lechevallier 1999), während eine Prostatabiopsie den Wert noch deutlich höher ansteigen lassen kann, der sich erst binnen 2 Wochen wieder normalisiert (Ornstein 1997). Eine transurethrale Prostatektomie (TURP) kann den PSA um 6 ng/ml für einen Zeitraum von knapp drei Wochen erhöhen. Im Rahmen der Diagnosefindung eines Prostatakarcinoms spielt der PSA jedoch eine Rolle, da der Wert bei Karzinompatienten leicht um das 10fache höher liegen kann als bei Männern mit ausschließlicher benigner Prostatahyperplasie. Bei Patienten, die einen PSA > 4 ng/ml aufweisen, können in bis zu 80% der Fälle Prostatakarcinome gefunden werden (Oesterling et al. 1997). Bei Patienten nach einer Sättigungsbiopsie, bei denen zuvor die Stanzbiopsie 2x negativ war, findet sich bei einem PSA 4-10 ng/ml dennoch in 44,6% der Fälle ein Prostatakarcinom (Adamovich et al. 2007).

Den Zusammenhang zwischen dem T-Stadium, dem Gleason-Score und dem PSA-Wert im Hinblick auf das tumorbedingte Sterberisiko bei Patienten mit Prostatakarcinom untersuchten D'Amico et al. (2006) in einer Kohortenstudie an 1453 Männern (1095 nach radikaler Prostatektomie, 358 nach Strahlentherapie). Als Referenzpunkt der Auswertung diente ein PSA-Anstieg von bis zu 2 ng/ml jährlich, ein Gleason-Score bis 6 und ein Tumorstadium T1c. Das unter diesen Voraussetzungen ermittelte Sterberisiko wurde zu 1.0 gesetzt. Diesem Referenzkollektiv gegenübergestellt wurden die Risikofaktoren PSA-Anstieg von mehr 2 ng/mg/Jahr, Gleason-Score von 7 bzw. 8-10 sowie das Tumorstadium T2. Es zeigte sich in der multivariaten Analyse ein um das 9,8fache erhöhtes Sterberisiko für Patienten mit einem PSA-Anstieg von mehr als 2 ng/mg/Jahr. Lag ein Gleason-Score von 7 vor, war das Sterblichkeitsrisiko um das 2,1fache erhöht, bei einem Gleason-Score von 8-10 war das Risiko sogar um das 3,4fache höher. Patienten mit T2-Tumoren hatten ein um den Faktor 7,2 erhöhtes Risiko, am Prostatakarcinom zu versterben.

Die Diagnose-Richtlinien zur Früherkennung des Prostatakarcinoms des MD Anderson Cancer Centers der Universität Texas empfehlen für Nicht-Risiko-Patienten die Bestimmung eines PSA-Basiswertes im Alter von 45 Jahren für alle asymptomatischen Männer. Liegt der PSA-Wert dabei niedriger als 1 ng/ml wird eine neuerliche PSA-Bestimmung nach 5 Jahren oder zum 50. Lebensjahr empfohlen. Liegt der Wert über 1 ng/ml, sollte jährlich eine digitale rektale Untersuchung sowie eine PSA-Bestimmung erfolgen (MD Anderson Cancer Center 2005a).

Die Screening-Empfehlungen für risikobehaftete Männer sind dagegen komplexer. Für Männer im Alter zwischen 50-74 Jahren werden eine jährliche digitale rektale Untersuchung sowie eine PSA-Bestimmung empfohlen. Bei Afroamerikanern wird dies bereits ab dem 45. Lebensjahr und bei Patienten mit einer Familienanamnese für Prostatakarzinom (Verwandte 1.-2. Grades betroffen) ab dem 40. Lebensjahr empfohlen. Ist der Tastbefund unauffällig, wird bei einem PSA unter 1 ng/ml ein zweijährliches Screening empfohlen. Ist der Patient bis zu 65 Jahren alt, liegt der PSA zwischen 1-2,5 ng/ml oder ist der Patient älter als 65 Jahren und ist der PSA unter 4 ng/ml, so wird bei unauffälligem Tastbefund eine jährliche Wiedervorstellung empfohlen. Ist der Patient bis zu 65 Jahren alt und liegt der PSA bei 2,5 ng/ml oder darüber bzw. ist der Patient über 65 Jahren alt und der PSA-Wert > 4 ng/ml, wird bei unauffälligem Tastbefund eine transrektale ultraschallgestützte Biopsie empfohlen. Letztgenannte wird auch dann empfohlen, wenn der digitale rektale Tastbefund auffällig ist.

Liegt eine positive Biopsie vor, hängt das diagnostische Vorgehen vom Befund ab. Konnte ein high-grade PIN diagnostiziert werden, wird eine PSA-Bestimmung nach 6 Monaten empfohlen. Wurde atypisches, tumorverdächtiges Drüsengewebe histologisch nachgewiesen, ist eine umfangreiche Biopsie angezeigt, die auch die transitionale Zone umfasst. Liegt ein bioptischer Nachweis für ein Prostatakarzinom vor, kann entsprechend therapeutisch interveniert werden (MD Anderson Cancer Center 2005a). Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der prozentuale Anteil der positiven Stenzen. Laut einer Studie von Freeland (2003) können die Patienten demnach in drei Risikogruppen eingeteilt werden (33% positive Stenzen, 34-50% positive und mehr als 50% positive Stenzen). Diese Einteilung ist ein zusätzlicher Marker für das spätere rezidivfreie Überleben.

1.5. Behandlung des Prostatakarzinoms

Die Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms reichen von abwartender Beobachtung (sog. "wait and see") bzw. aktive Überwachung (sog. "active surveillance") über eine alleinige Hormontherapie bis zu radikalen Maßnahmen wie der radikalen Prostatektomie oder der Strahlentherapie. Die Frage, ob und in welcher Form interveniert wird, hängt von der initialen Diagnostik ab (digitale rektale Untersuchung, PSA-Bestimmung, Gleason-Score, Bildgebung, usw.).

Die Therapierichtlinie der European Association of Urology (EAU 2007) empfiehlt bei Patienten im Stadium T1a ein vorerst abwartendes Procedere. Handelt es sich jedoch um einen schlecht

differenzierten Tumor oder besteht eine hohe Lebenserwartung (>10 Jahren) werden eine radikale Prostatektomie bzw. eine Bestrahlung empfohlen.

Bei Tumoren im Stadium T1b-T2b ist ein abwartendes Procedere nur dann indiziert, wenn es sich um gut differenzierte Tumoren handelt und eine Lebenserwartung unter 10 Jahren vorliegt. Handelt es sich um schlecht differenzierte Tumoren oder ist die Lebenserwartung größer als 10 Jahre, wird eine radikale Prostatektomie bzw. eine Bestrahlung empfohlen. Eine alleinige Hormonbehandlung im Stadium T1b-T2b ist nur bei symptomatischen Patienten mit palliativem Vorgehen sinnvoll. Eine Kombinationstherapie aus Hormongaben und Bestrahlung wird nur bei schlecht differenzierten Tumoren empfohlen. Eine Kombination aus Hormongaben und radikaler Prostatektomie bringt keinen sicheren Benefit.

Bei Tumoren im Stadium T3-T4 ist als Standardtherapie die Bestrahlung etabliert. Diese kann mit einer Hormontherapie kombiniert werden, was häufig zu einem zusätzlichen Benefit führt. Die radikale Prostatektomie ist in diesem Tumorstadium nur für ein selektives Patientengut geeignet mit einer Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren. Sind Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand und invasive bzw. anspruchsvolle Therapiemethoden nicht zumutbar, wird bei symptomatischen Patienten eine alleinige Hormontherapie empfohlen.

Sollte sich während des Staging ein Lymphknotenbefall (N+) oder Metastasen (M+) bestätigen, ist die Hormongabe die Standardtherapie und kann ggf. individuell je nach Lebenserwartung und körperlicher Verfassung mit den anderen oben genannten Therapieformen kombiniert werden. Eine Kryoablation kann angezeigt sein, wenn der Patient für die anderen Therapieformen nicht geeignet ist oder dies wünscht. Die Kryotherapie ist ebenso wie die HIFU-Therapie (hochintensiver fokussierter Ultraschall) keine Standardbehandlungsmethode des kurativ therapierbaren Prostatakarzinoms.

Die radikale Prostatektomie in den frühen Stadien des Prostatakarzinoms kann eine hohe lokale Tumorkontrollrate (bis 95%) in den ersten Jahren nach der Operation erreichen und ist in Bezug auf die lokoregionäre Tumorkontrolle eine effektive Therapiemethode (Morton et al. 1991). Das Überleben nach radikaler Prostatektomie im Stadium T1 liegt nach 5 Jahren bei 81-100%, sinkt jedoch nach 10 Jahren auf 65%. Die entsprechenden Raten im Stadium T2 betragen 77-91% sowie 58%. Intraoperative Komplikationen (Blutungen, Verletzungen des N. obturatorius, des Rektums und der Harnleiter) sowie weitere Komplikationen (Strikturen im Bereich der vesikourethralen Anastomose, Lymphozele, Inkontinenz, erektile Dysfunktion, Infektionen) sind zu bedenken. Obwohl nervschonende Operationstechniken verfügbar sind, ist die Wahrscheinlichkeit einer Impotenz immer noch hoch (Dinges et al. 1999).

Augustin et al. (2003) untersuchten in einer prospektiven Studie bei 1243 Patienten mit Prostatakarzinom die Häufigkeit aller intra- und postoperativen Komplikationen, die innerhalb von 30 Tagen nach einer radikalen retropubischen Prostatektomie auftraten. In 0,7% der Fälle traten intraoperativ Komplikationen auf, während 4,0% (bei 50 Patienten) sich postoperativ ereigneten. Weniger gravierende Komplikationen, die entweder keinerlei Intervention oder nur eine nicht invasive Therapie erforderten, ereigneten sich bei 197 Patienten (15,8% aller Patienten) bzw. es handelte sich um 233 Nebenwirkungsfälle. Unter diesen fanden sich am häufigsten Harnwegsinfektionen, Lymphozele, verlängerte Lymphdrainage-Liegedauer, Wunddehiszenz und Harnverhalt (s. Tabelle 1).

Tabelle 1: Detaillierte Aufstellung von bedeutsamen und unbedeutenderen intra- und postoperativen Komplikationen nach radikaler retropubischer Prostatektomie bei 1243 Patienten mit Prostatakarzinom (Augustin et al. 2003).					
Major Complications	n (%)	S ¹⁾	Minor Complications	n (%)	S ¹⁾
<i>Intraoperative Komplikationen</i>			a) kardiovaskulär		
- AV-Block	1 (0,1%)	3	- Arrhythmie	6 (0,5%)	1,2
- Verletzung N. obturatorius	1 (0,1%)	3	- Bluthochdruckkrise	3 (0,2%)	2
- rektale Verletzung	3 (0,2%)	3	- myokardiale Ischämie	5 (0,4%)	2
- ureterale Verletzung	4 (0,3%)	3	b) Nervensystem		
<i>Postoperative Komplikationen</i>			- Grand mal Epilepsie	1 (0,1%)	2
a) kardiovaskulär			- postop. Delirium	4 (0,3%)	2
- Arrhythmie	2 (0,2%)	3,4	- Sciatica, Rückenschmerz	6 (0,5%)	2
- kongestive Herzerkrankung	3 (0,2%)	3,4	- transiente ischäm. Attacke	2 (0,2%)	2
- Myokardinfarkt	1 (0,1%)	4	c) Thromboembolie		
- myokardiale Ischämie	1 (0,1%)	4	- tiefe Venenthrombose	2 (0,2%)	2
- schwerer Hypertonus	1 (0,1%)	3	- Thrombophlebitis	1 (0,1%)	2
b) Thromboembolie			d) Atmungssystem		
- Tiefe Venenthrombose	12 (1%)	3	- Atelektase	1 (0,1%)	2
- Lungenembolie	2 (0,2%)	3	- Bronchitis	4 (0,3%)	1,2
- subclaviale Venenthrombose	1 (0,1%)	3	- Pneumonie	2 (0,2%)	2
c) Atmungssystem			e) Gastrointestinales System		
- ARDS	1 (0,1%)	3	- Pankreatitis	1 (0,1%)	2
- Pneumothorax	1 (0,1%)	3	- Paralytischer Ileus	4 (0,3%)	2
d) Gastrointestinales System			f) Niere		
- Divertikulitis des Kolon	1 (0,1%)	4	- Hydronephrose	8 (0,6%)	1,2
- Ulcera	1 (0,1%)	3	g) Infektionen		
e) Niere			- Fieber unbekannter Genese	3 (0,2%)	2
- akute Niereninsuffizienz	2 (0,2%)	3	- Harnwegsinfektion	19 (1,5%)	2
f) Infektionen			- Wundinfektion	8 (0,6%)	2,3
- Blaseninfektion	2 (0,2%)	4	h) OP-bedingte Komplikationen		
- Sepsis	3 (0,2%)	4	- fixierter Katheter	2 (0,2%)	3
- Wundinfektion	1 (0,1%)	3	- fixierte Drainage	3 (0,2%)	3
g) OP-bedingte Komplikationen			- Lymphozele	29 (2,3%)	2,3
- Lymphozele	8 (0,6%)	3	- pelvines Hämatom	9 (0,7%)	1,2
- pelvines Hämatom	1 (0,1%)	3	- postoperative Blutung	1 (0,1%)	2
- postoperative Blutung	3 (0,2%)	3	- vorzeitiger Katheterverlust	4 (0,3%)	2
- vorzeitiger Katheterverlust	1 (0,1%)	3	- verlängerte Lymphdrainage	16 (1,3%)	1
- Wunddehiszenz	3 (0,2%)	3	- Wunddehiszenz	17 (1,4%)	2,3
			- Harnverhalt	21 (1,7%)	2,3
			i) sonstiges	41 (3,2%)	1,2

¹⁾Score für die Bewertung von Nebenwirkungen: 1 = keine Behandlung nötig; 2 = nichtinvasive Therapie, 3 = verlängerte oder neuerliche Hospitalisation, 4 = Intensivtherapie, chirurgische Intervention, lebensbedrohendes Ereignis

Die Behandlung im Rahmen einer Strahlentherapie kann ebenfalls hohe Tumorkontrollraten erzielen. Dabei stehen verschiedene Therapieoptionen zur Verfügung. Man differenziert zwischen perkutaner Strahlentherapie, sowie der permanenten oder temporären interstitiellen Strahlentherapie, bei der die Bestrahlung durch die Implantation von radioaktiven Strahlern unterschiedlicher Herkunft direkt in die Prostata erfolgt.

Eine Form der perkutanen Strahlentherapie ist die Intensitäts-Modulierte Strahlentherapie (Intensity Modulated Radiation Therapy = IMRT). Nach Zelefsky et al. (2006) kann die IMRT bezogen auf den PSA-Anstieg mit der Operation vergleichbare Überlebensraten bieten. In einer Studie an 561 Patienten wurde die PSA-rückfallfreie-Zeit gemessen. Hierbei wurde nach den Kriterien der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) vorgegangen, wobei ein PSA-Rezidiv vorliegt, wenn drei aufeinander folgende PSA-Anstiege nach einem posttherapeutischen Ausgangswert gemessen werden (Gemäß einer neuen Klassifikation, den sog. Phoenix Kriterien, liegt ein PSA-Rezidiv vor, wenn der PSA-Wert mehr als 2,0ng/ml über den Nadir nach der Radiatio ansteigt (Roach et al. 2006)). Es wurde untersucht, wie viele Patienten mit einem low-risk-Tumor, einem medium-risk-Tumor bzw. einem high-risk-Tumor einen 8jährigen, PSA-rückfallfreien Zeitraum aufwiesen. Patienten mit einem low-risk-Tumor wiesen eine deutlich höhere rückfallfreie Rate (85% der Patienten) auf als Patienten eines intermediären- (76%) bzw. Hochrisiko-Tumors (69%). Fernmetastasen traten im Gesamtkollektiv von Zelefsky et al. (2006) nur in 3% der Fälle innerhalb eines 8-Jahreszeitraums auf, wobei Patienten mit niedrigem Risiko (1%) am wenigsten betroffen waren, während Patienten mit mittlerem (5%) und hohem (4%) Risiko signifikant häufiger Fernmetastasen aufwiesen. Die Überlebensrate für Patienten mit niedrigem Risiko lag bei 100%, bei mittlerem Risiko bei 96% und bei hohem Risiko bei 84%, wobei die Unterschiede noch nicht signifikant ausfielen ($p = 0,17$). Es kam in 1,6% der Fälle zu rektalen Spätnebenwirkungen 2. Grades und in drei Fällen 3. Grades. Urogenitale Grad 2 und 3 Spätnebenwirkungen traten in 9% bzw. 3% der Fälle auf. Eine erektile Dysfunktion entwickelte sich in 49% der Fälle. Nach Zelefsky et al. (2006) ist die hoch dosierte IMRT eine Behandlungsmethode, die mit niedriger Langzeittoxizität und einem exzellenten laborchemisch definiertem Outcome verbunden ist.

Zwei Charakteristika machen die interstitielle Strahlentherapie attraktiv. Es besteht die Möglichkeit, im Tumorgewebe eine hohe Dosis zu applizieren, und des Weiteren kann die Dosis so gewählt werden, dass das direkt angrenzende, gesunde Gewebe (von z.B. Rektum und Blase) möglichst geschont wird. Man unterscheidet die HDR-BT (High Dose Rate-Brachytherapie) mit einer Dosisleistung >12 Gy/h im Referenzpunkt (diese Form der Bestrahlung wurde in der vorliegende Arbeit genutzt) und die LDR-BT mit einer Dosisleistung <2 Gy/h im Referenzpunkt.

Die Brachytherapie gehört zu den ältesten strahlentherapeutischen Verfahren. Bereits 1911 berichtete Pasteau über einen Urethra-Katheter, mit dem Radium an die Prostata herangebracht wurde. Denning (1922) behandelte 100 Patienten mit dieser Technik. Im Jahre 1965 wurde erstmals kolloidales Gold (Au^{198}) in die Prostata eingebracht und mit externer Bestrahlung kombiniert (Kahmann 2003). Seitdem wurden verschiedene Isotope und unterschiedlichste Applikationsformen entwickelt. Durch den Fortschritt der sonographischen Darstellbarkeit der Prostata, der Applikations- und Planungstechnik sowie der Verfügbarkeit neuer radioaktiver Isotope erlebte die interstitielle Strahlentherapie in den letzten 15 Jahren eine bedeutsame Verfeinerung. Mittlerweile werden in der permanenten Brachytherapie des Prostatakarzinoms nur noch Jod¹²⁵ und Palladium¹⁰³ verwendet.

Die interstitielle Strahlentherapie kann jedoch auch mit temporären Strahlern durchgeführt werden (HDR-Brachytherapie). Diese verbleiben trotz hoher Dosisleistung nur für Sekunden bis Minuten im Körper des Patienten und vereinen mehrere Vorteile. Durch die hohe Dosisleistung sind sie an der Tumorzelle bei gleicher Dosis effektiver als eine Strahlung niedrigerer Dosisleistung. Durch eine kurzzeitige Applikation mittels ferngesteuertem Nachladesystem (Remote-Afterloading-System) können diese Strahler den Strahlenschutz für das medizinische Personal gewährleisten, wodurch Strahler mit höherer Energie und geringerem Risiko für Unterdosierungen einsetzbar sind. Verwendet wird neben Samarium¹⁴⁵ und Americium²⁴¹ das heute meist eingesetzte Iridium¹⁹². Da letzteres in der vorliegenden Studie Verwendung fand, wird auf Iridium¹⁹² kurz eingegangen.

Iridium¹⁹² ist ein γ -Strahler mit einer mittleren Energie von 369 KeV und einer Halbwertszeit von 73,83 Tagen. Der γ -Strahler wird durch Neutronenbeschuss von Iridium¹⁹¹ in einer (n, γ)-Reaktion hergestellt. Iridium¹⁹² zerfällt unter Aussendung von β -Strahlen (0,24 MeV und 0,67 MeV) sowie γ -Strahlen (0,296 MeV; 0,308 MeV; 0,316 MeV; 0,468 MeV; 0,589; 0,604 MeV und 0,612 MeV) zu Platin¹⁹². Die therapeutisch nutzbare mittlere γ -Energie beträgt 0,369 MeV (Meigooni und Nath 1992). Die spezifische Dosisleistungskonstante T (Air Kerma Rate) beträgt $46,30 \text{ mGy m}^2 \text{ h}^{-1} \pm 5\%$. Es wird meistens in Kombination mit der perkutanen Strahlentherapie zur kleinvolumigen Dosiserhöhung (Boost) eingesetzt. Ebenso wie bei Ytterbium¹⁶⁹ ist die spezifische Aktivität von Iridium¹⁹² sehr hoch, so dass die Herstellung sehr kleiner Quellen mit einer Abmessung (einschließlich Kapsel) von 5,1 mm Länge und 1,1 mm Durchmesser und einer Nominalaktivität von 370 GBq (10 Curie) für High-Dose-Applikationen möglich ist. Es ist aber ebenfalls eine Low-Dose-Applikation verfügbar, z.B. in Form von Drähten mit einer Dosisrate von 450-650 mGy pro Stunde, die in Kunststoffkatheter eingelegt werden. Die direkte manuelle

Applikation von Iridium¹⁹² brachte Strahlenschutzprobleme mit sich, die durch die Entwicklung von Systemen mit verzögerter manueller Nachladetechnik bzw. ferngesteuerter Nachladetechnik abgelöst wurden (Dinges 1999).

Zusätzlich zu den genannten therapeutischen Maßnahmen ist eine Bestrahlung der Prostata mit schnellen Neutronen oder Protonen möglich. Es stehen auch noch andere Verfahren wie die Kryotherapie, die Thermotherapie oder die Behandlung mit hoch fokussiertem Ultraschall (HIFU) zur Verfügung, die Ihren genauen Stellenwert gegenüber den etablierten Verfahren noch zeigen müssen. Auf die kombinierte Strahlen-Hormontherapie, die kombinierte Chirurgie-Strahlentherapie oder die reine Chemotherapie wird im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen.

1.6. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Ermittlung der durch eine kombinierte Radiatio verursachten Akut- und Spättoxizitäten von 425 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. Im Rahmen dieser Untersuchung sollten die Auswirkungen von drei unterschiedlichen Behandlungsregimen einer kombinierten externen und interstitiellen Strahlentherapie auf diese Nebenwirkungen untersucht werden. Die Patienten waren weder chirurgisch (Ausnahme: Lymphadenektomie zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen) noch radiotherapeutisch vorbehandelt.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenauswahl

In die vorliegende Untersuchung wurden 425 Patienten aus der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Charité aufgenommen, die seit September 1992 einer kombinierten Strahlentherapie (HDR-BT mit Iridium¹⁹² und EBRT) unterzogen worden waren.

2.1.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden nur Patienten aufgenommen, die eine kombinierte Strahlentherapie erhalten hatten und folgende Kriterien erfüllten:

- Adenokarzinom der Prostata im Stadium T3 pN0 M0 G1-3
- Hochrisikopatienten mit einem Karzinom im Stadium T1-2 pN0 M0 G1-3

- keine vorherige chirurgische Therapie (Ausnahme: Lymphadenektomie zum Ausschluss von Lymphknotenmetastasen)
- keine vorherige Strahlentherapie
- Patienten, die aus unterschiedlichen Gründen eine radikale Prostatovesikulektomie abgelehnt hatten.

Es wurde ein Scoring-System nach Müller (1997) verwendet, welches das Risiko für einen pelvinen Lymphknotenbefall nach dem T-Stadium, dem WHO-Grading und dem PSA-Wert bestimmte, um die Indikation für eine Lymphadenektomie zu ermitteln.

Tabelle 2: Scoring-System nach Müller (1997) zur Einschätzung des Risikos für einen pelvinen Lymphknotenbefall bei Patienten mit Adenokarzinom der Prostata		
T1-Stadium: 5 Punkte	Grad 1: 6 Punkte	PSA < 20 ng/ml: 5 Punkte
T2-Stadium: 7 Punkte	Grad 2: 18 Punkte	PSA 20-40 ng/ml: 48 Punkte
T3-Stadium: 26 Punkte	Grad 3: 33 Punkte	PSA > 40 ng/ml: 50 Punkte
Risikoberechnung: <u>T</u> -Stadium + <u>Gr</u> ading + <u>PSA</u> -Wert = PCA (N)-Score (Punkte)		
Risikobewertung: low risk < 30 Pkt.; moderate risk 30-60 Pkt.; high risk > 60 Pkt.		

Seit Juli 1996 wurde bei Low-Risk-Patienten auf eine Lymphadenektomie verzichtet. Alle Patienten mit einem höheren Risiko wurden einer Lymphadenektomie zugeführt. Fernmetastasen wurden mittels einer oder mehrerer der folgenden diagnostischen Maßnahmen ausgeschlossen: Röntgenaufnahmen des Thorax, des Beckens und der Lendenwirbelsäule; Knochen-Szintigraphie; Sonographie des Abdomens und des Retroperitoneums.

Aus der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen folgende Voraussetzungen vorlagen:

- vorausgegangene Strahlentherapie der Prostata
- vorausgegangene chirurgische Therapie im Rahmen des Prostata-Karzinoms (Ausnahme: Lymphadenektomie)
- Prostatakarzinom im Stadium T4
- vorbestehende Lymphknotenmetastasierung (N1) oder Fernmetastasierung (M1)

2.1.2. Rekrutierte Patienten

In die vorliegende Untersuchung wurden 442 Patienten aufgenommen, die an einem Adenokarzinom der Prostata litten.

Davon wurden später jedoch 17 Patienten wieder ausgeschlossen. Die Gründe hierfür waren:

- a) zuvor bestehende Metastasierung (bei drei Patienten verspätet festgestellt)

- b) vorher stattgefundene Strahlentherapie im Bereich der Prostata (ein Patient)
- c) multiple operative Vorbehandlungen einschließlich einer Hormontherapie (ein Patient)
- d) Patienten, bei denen keine aussagekräftigen Krankenunterlagen gefunden werden konnten oder nur Aufzeichnungen aus den letzten beiden Monaten vorlagen oder keine Angaben über Nebenwirkungen zu eruieren waren; zudem Patienten, die telefonisch nicht erreichbar waren (sog. "Loss to follow up"-Fälle; insgesamt 12 Patienten)

Auf dieser Basis gingen 425 Patienten in die Auswertung ein, die zum Zeitpunkt der Untersuchung 66,7 Jahre (Median 67 Jahre) alt waren. Der jüngste Patient war 40 und der älteste Patient 83 Jahre alt.

2.2. Methoden der kombinierten Strahlentherapie

2.2.1. Afterloadingsystem, Implantations- und Strahlentherapietechnik

Bei dem zur HDR-BT eingesetzten Gerät handelte es sich um das System Gammamed 12i (Fa. Isotopen-Technik Dr. Sauerwein GmbH, Haan). Es wurde eine Iridium¹⁹²-Strahlenquelle verwendet. Die Iridium¹⁹²-Strahlenquelle ist von einer Edelstahlkapsel umschlossen und an einer Torsionswelle befestigt (siehe Abbildung 5).

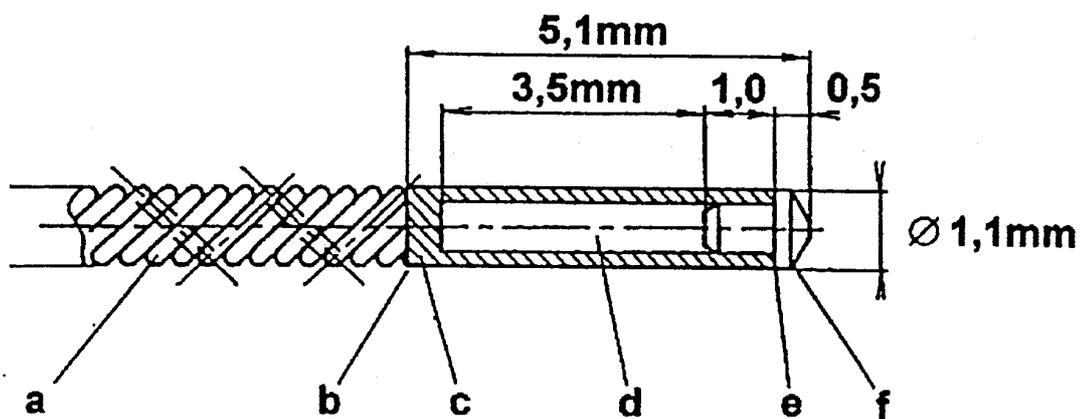


Abbildung 5: Schematische Darstellung der Iridium-192 Strahlenquelle (Fa. Isotopen-Technik Dr. Sauerwein GmbH, Haan); (a) biegsame Torsionswelle aus Edelstahl (b) Anschluss Laser-geschweißt (c) Hülle aus Edelstahl (d) Iridium-192 Pellet (e) Verschluss Elektronenstrahl-geschweißt (f) Deckel aus Edelstahl

In Ruhestellung ist sie in einem Tresor untergebracht. Zur Bestrahlung werden die im Patienten liegenden Applikatornadeln über Ausfahrschläuche mit dem Gerät verbunden. Die Strahlenquelle kann dann mittels einer Weiche über insgesamt 24 Kanäle ferngesteuert

ausgefahren werden, wodurch ein optimaler Strahlenschutz für das medizinische Personal gewährleistet ist.

Seit 1992 wird in der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Charité die interstitielle Brachytherapie mit HDR-Iridium¹⁹² durchgeführt. Für den Eingriff wird der Patient in Steinschnittlage gelagert. Die Nadelimplantation in die Prostata erfolgt in Spinal- oder Periduralanästhesie. Nach sorgfältiger Hautdesinfektion des Genital- bzw. Perinealbereiches und nach steriler Abdeckung der Umgebung wird der transrektale Ultraschallkopf eingeführt und dergestalt fixiert, dass die Prostata in transversaler Schnittebene in maximaler Ausdehnung dargestellt werden kann. In dieser Position wird auf den Hals des Ultraschallkopfes perineumnah ein Spezialtemplate montiert (siehe Abbildung 6).



Abbildung 6: Operationssituation; Patient liegt in Steinschnittlage, das Template ist montiert, der Operateur führt die Nadelimplantation durch

Das Template der 1. Generation besaß eine Fläche von 7 x 7 cm und eine Stärke von 1,5 cm. In sieben Reihen mit jeweils 13 Löchern, die im Abstand von 0,5 cm gebohrt waren, waren bei diesem Template 91 parallele Bohrungen angebracht, die eine parallele Nadelführung erlaubten.

Zusätzlich wurden 72 Bohrungen in den Zwischenpositionen angebracht, so dass eine Gesamtzahl von 163 Bohrungen resultierte.

Das heute verwendete Template der 2. Generation, das ab Oktober 1994 eingesetzt wurde, hat die gleichen Abmessungen, besitzt aber 11 Reihen mit jeweils 13 Löchern und 10 Zwischenreihen mit jeweils 12 Löchern, so dass insgesamt 263 Bohrungen vorhanden sind. Hieraus resultiert ein Lochabstand von 3 mm zueinander.

Bei den eingesetzten Nadeln handelt es sich um Hohladeln von 20 cm Länge, die aus Edelstahl gefertigt sind und einen Trokarschliff aufweisen. Am hinteren Ende der Nadel befindet sich ein Spezialanschlussstück zur Ankoppelung des Ausfahr Schlauches der Iridium¹⁹²-Strahlenquelle, um eine Verbindung zwischen der Hohladel und dem Bestrahlungsgerät herzustellen (siehe Abbildung 7).

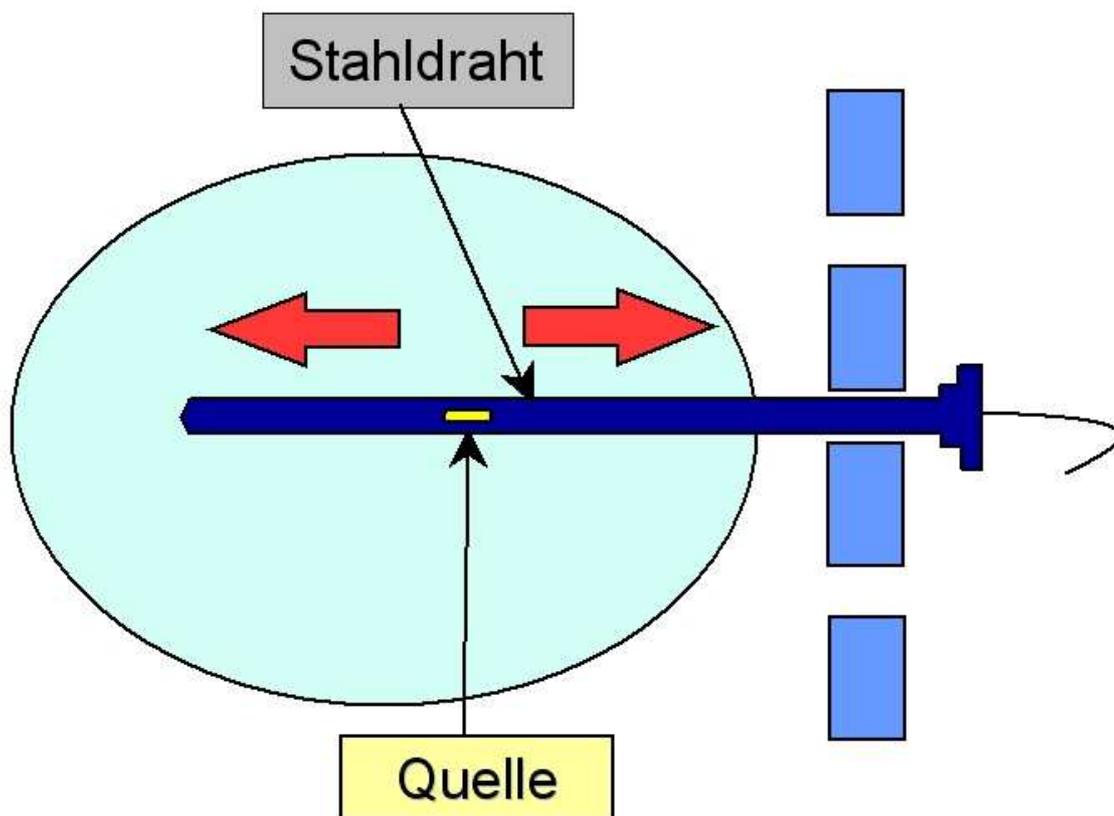


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Implantation der Strahlenquelle in der Prostata. Es wird eine Hohladel positioniert, in der die Strahlenquelle (Quelle) bis zur optimalen Position im Tumorgewebe vorgeschoben wird.

Im Rahmen des therapeutischen Eingriffs wird in den rechten und linken Seitenlappen der Prostata je eine Hohladel zur Fixierung der Drüse platziert, während die dritte Hohladel dorsalwärts der Urethra positioniert wird. Unter Darstellung der jeweils eingebrachten Nadel mittels Schnittdraht in longitudinaler Richtung wird die Nadelspitze bis an den Blasenboden vorgeschoben. Anschließend werden weitere Nadeln entlang der Außenkontur der Prostata von

der 12 Uhr-Position im Uhrzeiger- und Gegenuhrzeigersinn eingestochen. Dabei wird die direkte 12 Uhr-Position gemieden, um die Harnröhre in der Pars membranacea und im Anfangsteil der Pars spongiosa nicht zu verletzen. Im weiteren Verlauf der Spickung werden Nadeln im Inneren der Prostata in einem Abstand von ca. 1 cm zueinander und von der Urethra platziert. Auf diese Weise werden bei einer Prostata mit einem Volumen von 30-50 cm³ zwischen 14-20 Nadeln appliziert.

Die Position der Hohladeln werden aus dem Ultraschallbild per Digitalisierungstablett in den Planungscomputer (bis Oktober 1994: Gammadot^(R) Version 3.10; ab November 1994: Gammadot^(R) Version 3.11; Fa. Isotopen-Technik Dr. Sauerwein GmbH, Haan) eingegeben. Aus den Longitudinalschnitten wird die erforderliche Bestrahlungslänge entlang der Nadeln ermittelt und eingegeben. Nach Definition der Anfangs- und der Endpunkte pro Nadel können automatisiert die dazwischenliegenden Haltepunkte durch den Planungsrechner bis zu einer Anzahl von 240 Haltepunkten generiert werden. Nachdem die Koordinaten definiert sind, werden in einem frei wählbaren Abstand zu den Haltepunkten (für gewöhnlich 0,5 cm) die Dosisreferenzpunkte generiert (maximal 100 Punkte in der Version 3.12). In der bis Oktober 1994 verwendeten Gammadot^(R) Version 3.10 konnten 150 Haltepunkte und 60 Referenzpunkte generiert werden. Die Berechnung der Haltezeiten der Quelle in den Haltepunkten erfolgte ebenfalls automatisiert durch das Planungsprogramm (vgl. Abbildung 8).

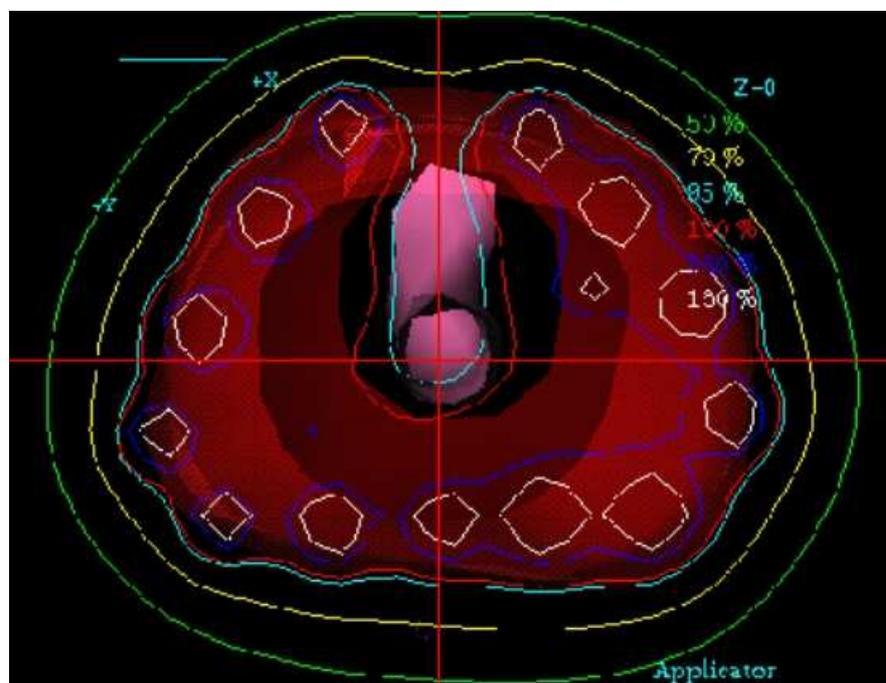


Abbildung 8: Schem. Darstellung der Dosisverteilung im Prostatagewebe nach Positionierung der Hohladeln.

Eine Woche nach der zweiten Brachytherapie folgte die perkutane Strahlentherapie (auch externe Strahlentherapie bzw. External Beam Radiotherapy (EBRT) genannt). Diese wurde mit

Hilfe einer CT-Planung als sogenannte dreidimensionale konformale Strahlentherapie durchgeführt. Die Einzeldosis betrug dabei zunächst 2,0 Gy und wurde später auf 1,8 Gy gesenkt. Zur Anwendung kam eine Drei-Felder-Box-Technik (0°, 90° und 180°) oder eine Vier-Felder-Box-Technik (0°, 90°, 180° und 270°) sowie eine modifizierte Sechs-Felder-Technik (60°, 90°, 120°, 240° und 300°). Zunächst wurden die Bestrahlungen mittels 6 oder 9 MV-Photonen eines Linearbeschleunigers oder mittels 43 MV-Photonen eines Kreisbahnbeschleunigers durchgeführt. Nach Inbetriebnahme des Linearbeschleunigers Clinac 2300 C/D (Fa. Varian Medical SystemsTM, Palo Alto, Kalifornien) wurden die Patienten ab April 1994 mit einer Energie von 20 MV-Photonen bestrahlt.

2.3. Untersuchungsgruppen und Bestrahlungsschema

Im Zeitraum von 1992 bis 2001 wurde die HDR-Iridium¹⁹²-gestützte Brachytherapie in der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Charité verschiedentlich modifiziert. Es resultierten daraus verschiedene Phasen, in denen die Therapie vor allem unter den Gesichtspunkten der Toxizitätsverminderung und der Optimierung der Dosisverteilung im Prostatagewebe modifiziert wurde.

Alle Patienten erhielten zunächst eine HDR-Brachytherapie mit Iridium¹⁹² am Tag 1 und Tag 8 der Therapie (Zeitabstand zwischen beiden Behandlungen 7 Tage). Bis zum Jahre 1994 wurde bei 34 Patienten zusätzlich zwischen der 1. und 2. Brachytherapie eine kontinuierliche Infusion von 500 mg/m² Fluorouracil i.v. über 5 Tage appliziert. Darauf folgte die perkutane Strahlentherapie (EBRT).

Untersuchungsgruppe A (Behandlungszeitraum bis Juli 1994):

Es handelt sich um 67 Patienten. Die Brachytherapie wurde mit einer Template-Platte der 1. Generation (Größe 7 x 7 cm; 163 Bohrungen; Lochabstand 0,5 cm; Plattenstärke 1,5 cm) durchgeführt. Die Prostata wurde sonographisch in der Ebene ihrer maximalen Ausdehnung (transversal) einschließlich eventueller Tumorausläufer über die Kapsel hinaus konturiert. Die Nadeln wurden innerhalb der Prostata 2-3 mm von der Außenkontur entfernt und weiter im Organinneren in einem Abstand von 1 cm platziert. Eine gleichmäßige Verteilung der Nadeln war aufgrund des relativ groben Lochrasters des Templates schwierig und nicht immer optimal möglich.

Es wurden insgesamt zwei Brachytherapiesitzungen vorgenommen. Pro Fraktion betrug die applizierte Einzeldosis 10 Gy in den Referenzpunkten, die entlang der Kontur der Prostata in

transversaler, longitudinaler und frontaler Schnittebene eingegeben wurden. Im Inneren des Zielvolumens wurden in diesem Therapiezeitraum keine Referenzpunkte eingegeben, so dass das Planungsprogramm (Version 3.10) die Dosisverteilung lediglich auf den Zielvolumenrand optimierte. Dadurch konnten aber erhebliche Dosis Spitzen im Zielvolumen auftreten, wobei diese Spitzen manuell reduziert werden mussten.

Ab Juli 1994 wurde die Nominaldosis von 10 Gy auf eine Dosis von 9 Gy reduziert, was eine Dosisreduktion innerhalb des Zielvolumens als auch unmittelbar in der Nähe von Risikoorganen (Urethra, Rektum) bewirkte.

Die perkutane Strahlentherapie erfolgte bis Mai 1994 in einer Fraktionierung von 5 x 2 Gy pro Woche bis zur Erreichung der Gesamtdosis von 40 Gy für alle Prostatakarzinome. Mit der Reduktion der interstitiell applizierten Nominaldosis von 10 Gy auf 9 Gy (ab Juli 1994) wurde diese Fraktionierung auf 5 x 1,8 Gy pro Woche (aber mit einer Gesamtdosis von 45 Gy) umgestellt.

Untersuchungsgruppe B (Behandlungszeitraum August 1994 bis Januar 1996):

Es handelte sich um 57 Patienten, deren Brachytherapie in dieser Zeitperiode weiter optimiert wurde. Bis September 1994 wurde noch das oben erwähnte Template der 1. Generation verwendet. Ab Oktober 1994 wurde eine Template-Platte der 2. Generation benutzt (7 x 7 cm; 263 Bohrungen; Lochabstand 0,3 cm, Plattenstärke 1,5 cm). Dadurch wurde eine Verbesserung des Nadelabstandes auf 0,3 cm und damit eine günstigere Dosisverteilung im Prostatagewebe möglich. Auch hier wurden insgesamt zwei Brachytherapiesitzungen vorgenommen mit einer Strahlendosis pro Sitzung von 9 Gy dosiert auf die Prostata kapsel. Ab November 1994 wurde eine neue Planungssoftware (Version 3.12) eingesetzt.

Die entscheidende Verbesserung der Brachytherapie in diesem Zeitraum im Sinne der Reduktion der Dosisinhomogenitäten im Prostatagewebe-Zielvolumen war die in einem definierten Abstand zu den Haltepunkten automatisierte Generierung von Referenzpunkten, die über das gesamte Zielvolumen der Prostata randomisiert verteilt werden konnten. Durch den Einsatz der neuen Software war durch eine dreidimensionale Planung eine deutlich bessere Homogenität der Strahlendosis zu erreichen. Zusätzlich konnten lange Bestrahlungszeiten durch ein Glättungsverfahren (Abschwächung des Gradienten infolge Verteilung von Haltezeiten auf benachbarte Haltepunkte) reduziert und damit Dosis Spitzen vermieden werden.

Die Fraktionierung der perkutanen Strahlentherapie betrug 5 x 1,8 Gy bis zum Erreichen der Gesamtdosis von 45 Gy. Ab 1995 wurde die Gesamtdosis bei T3-Tumoren auf 50,4 Gy angehoben (mit identischer Fraktionierung).

Untersuchungsgruppe C (Behandlungszeitraum Februar 1996 bis Februar 2001):

Diese Gruppe war mit 301 Patienten am umfangreichsten besetzt. Es wurde im genannten Zeitraum eine weitere Verbesserung der Brachytherapie dadurch erreicht, dass während der Spickung des Prostatagewebes mit den Hohlnadeln zur Schonung der Rektumvorderwand ein Wasserbolus um den Ultraschallkopf eingesetzt wurde. Durch diese Vorlaufstrecke erreichte man zunächst eine Ventralverlagerung der Prostata und dann eine Distanzierung des Schallkopfes von der Rektumvorderwand.

Die Hohlnadeln wurden nun sowohl entlang der Prostatakontur als auch innerhalb der Kontur in einem Abstand von 1 cm zueinander platziert. Nach erfolgter Hohlnadelimplantation wurde der Wasserbolus vor der Bestrahlung abgelassen, was zu einer Dorsalverlagerung der Rektumvorderwand führte. Die Prostata blieb jedoch durch die Hohlnadeln und das Template fixiert, so dass sie der Rektumvorderwand nicht nachfolgen konnte und somit eine Vergrößerung der Distanz zwischen Rektumvorderwand und Prostata auf etwa 10 mm resultierte.

Zusätzlich wurden die Strahlerzeiten in der Nähe des Rektums apexnah und in der Nähe der Harnröhre manuell reduziert. Dies hatte zum einen eine verbesserte Anpassung des Zielvolumens und eine Schonung des Rektums im Apexbereich zur Folge sowie zum anderen eine zusätzliche Schonung der Harnröhre durch Vermeidung der typischen Dosisspitzen innerhalb des Zielvolumens. Die weiter verbesserte Planungssoftware ermöglichte eine noch genauere dreidimensionale Planung. Im Behandlungszeitraum von Februar 1996 bis Januar 2001 wurden jeweils zwei Brachytherapie-Sitzungen pro Behandlung vorgenommen mit einer Strahlendosis pro Sitzung von 9 Gy.

Die Fraktionierung der perkutanen Strahlentherapie betrug unverändert 5 x 1,8 Gy bis zum Erreichen der Gesamtdosis von 45 Gy bzw. 50,4 Gy bei T3-Tumoren.

2.4. Tumorstadium und Differenzierungsgrad

2.4.1. Helpap-Score/Pathologisch- urologischer Arbeitskreis Prostatakarzinom

Er basiert auf einem Grading des pathologisch- urologischen Arbeitskreises für das Prostatakarzinom nach Helpap et al. (1998). Es handelt sich um eine Kombination aus histologischem (histologische Differenzierung, Zelltypen) und zytologischem (mittlere Kerngröße, Kerngrößenvariabilität, mittlere Nukleolengröße, Nukleolenvariabilität, Zell- und Kern-Dissoziation, Kernordnung) Grading. Im Rahmen der Bewertung werden jeweils vier bzw.

drei Gradingstufen für die histologische bzw. zytologische Begutachtung vergeben, wobei die Summe aus beiden Bewertungen das Endresultat ergibt (siehe Tabelle 3)

Histologisches Muster	1. Bewertungs-Ziffer	2. Bewertungs-Ziffer	Kernatypien
hochdifferenziertes, glanduläres Karzinom	0	0	geringe Kernatypien
wenig differenziertes, glanduläres Karzinom	1	1	mäßige Kernatypien
kribriformes Karzinom	2	2	starke Kernatypien
solides Karzinom	3		
Summe der Bewertungsziffern:	Malignitätsgrad der Karzinome:		
0-1	Ia - Ib		
2-3	IIa - IIb		
4-5	IIIa – IIIb		

2.4.2. Grading-System nach Mostofi/WHO

Dieses System basiert auf einem kombinierten Grading der Prostata Drüsen und des Kernbildes gemäß der Kriterien von Mostofi et al. (1975). Es erfolgt eine Beurteilung der drüsigen Differenzierung (G1: einfache Drüsen, zum Teil mit papillären Strukturen; G2: verschmolzene Drüsen und kribriforme Muster; G3: nur wenige oder keine Drüsenbildung (undifferenziertes Karzinom)) und eine Bewertung der Kernanaplasie (G1: gering; G2: mäßig; G3: stark). Die Gesamtbeurteilung ordnet die Ergebnisse in drei Skalen (G1 bis G3) ein und übernimmt jeweils den ungünstigsten Grad aus der Bewertung der drüsigen Differenzierung bzw. der Kernanaplasie.

2.4.3. Gleason-Score

Das auch in Europa sehr weit verbreiterte Grading-System nach Gleason (1966) beurteilt den Grad und die Art der drüsigen Differenzierung und das Erkennen unterschiedlicher histologischer Wachstumsmuster (siehe Tabelle 4). Es wird auf einer Skala von 1-5 der überwiegende und der zweit häufigste Malignitätsgrad bestimmt und anschließend aufaddiert.

Das ergibt dann jeweils einen Gleason-Score zwischen 2-10. Ein niedriger Score lässt eine bessere Prognose als ein höherer Score erwarten.

	Muster	Drüsenform	Drüsengröße	Drüsenabstand	Herdgrenze	Stromainvasion
	1	einzel, rund	Mittel	dicht gepackt	scharf	minimal
	2	einzel, gerundet, variabler als in Muster 1	Mittel	bis zu 1 Drüsen-durchmesser voneinander entfernt	weniger scharf	mild
	3	Einzel, unregelmäßig oder papilläres oder kribniformes Epithel	klein, mittel, groß mittel oder groß	mehr als 1 Drüsen-durchmesser voneinander entfernt rundliche Massen mit glatten scharfen Rand	schwer erkennbar schwer erkennbar	mäßig ausgedehnt
	4	verschmolzene glanduläre Massen oder hypernephroid	klein	verschmolzen	unscharf infiltrierend	stark
	5	einige winzige Drüsen oder Siegelringzellen oder Wenige kleine Lumina in solidem Epithel, zentrale Nekrosen	klein Klein	anaplastische Epithelmassen Rundliche Massen und Stränge mit glatten scharfen Rändern	unscharf infiltrierend schwer erkennbar	sehr stark ausgedehnt

Tabelle 4: Bewertungsschema nach Gleason (1966)

2.4.4. Gradingsysteme im Vergleich

Helpap (1998) erarbeitete eine Tabelle, die Äquivalenzen zwischen drei Gradingsystemen (Gleason-Score, pathologisch-urologischer Arbeitskreis, Mostofi/WHO) beschrieb und daraus eine Prognose (günstig, ungünstig) für das Prostatakarzinom ableitete. Diese Einteilung wurde in der vorliegenden Studie benutzt um die histologischen Befunde vergleichbar zu machen und einen Gleason Score zu ermitteln (siehe Tabelle 5).

Gleason-Score	pathol.-urol. AK	Mostofi/WHO	Prognose
2	G1a	G1	günstig
3,4	G1b		
5,6	G1a	G2	
7	G1b	G3	ungünstig
8,9	G1a		
10	G1b		

2.4.5. TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms erfolgte in der vorliegenden Arbeit mit unterschiedlichen Bewertungsschematas. Die älteren Daten wurden gemäß der Einteilung aus dem Jahre 1992 (American Urologic Association) erhoben, die neueren TNM-Klassifikationen hingegen auf der Basis der UICC-Klassifikation des Jahres 1997 (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6: TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms für die Jahre 1992 (American Urologic Association nach Oesterling et al. 1997) und gemäß des UICC-Schemas des Jahres 1997 (Mazhar und Waxmann 2007)			
Klassifikation des Jahres 1992		UICC-Klassifikation des Jahres 1997	
TNM	Beschreibung	TNM	Beschreibung
T1		T1	Tumor nicht palpabel oder sichtbar in bildgebenden Verfahren
T1a	Tumor zufällig bei TURP gefunden (< 5% des resezierten Gewebes)	T1a	Tumor zufällig gefunden (< 5% des resezierten Gewebes)
T1b	Tumor zufällig bei TURP gefunden (> 5% des resezierten Gewebes)	T1b	Tumor zufällig gefunden (> 5% des resezierten Gewebes)
T1c	nicht palpabler Tumor durch PSA-Erhö- hung gefunden	T1c	Tumor nach Biopsie aufgrund erhöhten PSA-Wertes gefunden
T2		T2	Tumor ist auf Prostata beschränkt
T2a	Tumor hat halben Prostatalappen oder weniger befallen	T2a	Tumor hat nur einen Lappen befallen
T2b	Tumor hat mehr als einen halben Lappen befallen, aber nicht beide Prostatalappen	T2b	Tumor hat zwei Lappen befallen
T2c	Tumor hat beide Prostatalappen befallen		
T3		T3	Tumor überschreitet Prostatakapsel
T3a	Unilaterale extrakapsuläre Infiltration	T3a	Tumor wächst extrakapsulär
T3b	bilaterale extrakapsuläre Infiltration, Tumor hat eine oder beide Samenblasen befallen	T3b	Tumor infiltrierte Samenblase
T4a	Tumor hat Blasenwand, externen Sphinkter oder Rektum befallen	T4	Tumor ist fixiert oder befällt umgebende Strukturen (andere als Samenblase)
T4b	Tumor hat die Levatormuskulatur befallen oder ist an pelvinen Wand fixiert	N1	Metastasen in regionalen Lymphknoten
Tx	Tumor kann nicht beurteilt werden	M1	Fernmetastasen nachweisbar a) in nicht regionären Lymphknoten b) im Knochen c) in anderen Organen/Bereichen

TURP = transurethrale Prostatektomie

2.4.6. Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Unmittelbar vor Beginn der Prostatakarzinombehandlung wurde eine PSA-Bestimmung durchgeführt. Als Prüfmethode wurde anfangs routinemäßig das Testkit AXSYM^(R) der Fa. Abbott und später das Analysensystem ELECSYS^(R) der Fa. Roche verwendet.

2.4.7. Risikoeinteilung des Prostatakarzinoms

Die international gültige Einteilung des Fox Chase Centers unterscheidet Prostatakarzinome in low risk-, intermediate risk- und high risk-Karzinome. Low risk-Karzinome zeichnen sich durch ein Tumorstadium unterhalb T2b, einen PSA-Wert unter 10 ng/ml und einen Gleason-Score unter 7 aus. Liegt einer der drei genannten Faktoren höher als die angegebenen Grenzwerte, spricht man von einem intermediate risk-Karzinom. Ein high-risk Karzinom liegt vor, wenn zwei oder alle drei Parameter über den angegebenen Grenzen liegen.

Die Klassifikation von Prostatakarzinomen des MD Anderson Cancer Centers der University of Texas definiert Low risk-Karzinome als jene mit einem Tumorstadium unterhalb T2b, einem PSA-Wert unter 10 ng/ml und einem Gleason-Score unter 7. High risk-Karzinome weisen entweder ein Tumorstadium $> T2c$ auf oder einen PSA-Wert > 20 ng/ml oder einen Gleason-Score > 7 . Alle anderen Prostatakarzinome, die zwischen diesen Extremen liegen, gelten als intermediate risk-Karzinome.

In der vorliegenden Arbeit musste aufgrund des Datensatzes auf die Risiko-Klassifikation nach Müller 1997 zurückgegriffen werden (siehe auch Tabelle 2).

2.5. Nebenwirkungen der kombinierten Strahlentherapie

Im Rahmen der Studie wurden urogenitale, gastrointestinale und sonstige Nebenwirkungen erhoben. Nebenwirkungen, die z.B. vor Prostatakarzinomtherapie bereits bestanden, aber nicht von der Brachytherapie oder der externen Strahlentherapie (ERBT) hervorgerufen worden waren, wurden nicht berücksichtigt. Die Nebenwirkungen wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten eruiert.

- Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten drei Monaten nach Strahlentherapie auftraten (sog. Akutnebenwirkungen)
- Nebenwirkungen, die innerhalb einer Zeit, die später als drei Monate aber nicht länger als 2 Jahre nach Strahlentherapie lag, auftraten
- Nebenwirkungen, die später als 2 Jahre nach Strahlentherapie auftraten
- Nebenwirkungen, die zum Zeitpunkt des letzten Anrufs bzw. der aktuellsten Kontaktaufnahme zum Patienten oder dem Tag der letzten Untersuchung erhoben wurden (in dieser Studie im Median bei Gruppe A nach 66 Monaten, Gruppe B nach 78 Monaten, Gruppe C nach 41 Monaten).

An Nebenwirkungen wurden erfasst: Blasenobstruktion, Dysurie, Algurie, Harninkontinenz, Hämaturie, Nykturie, Pollakisurie, vermehrter Harndrang, Tenesmen, Zystitis, Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Symptome einer Proktitis, rektaler Blutabgang, rektale Schmerzen, Stuhlinkontinenz, vermehrter Stuhldrang, Erythem, Hyperpigmentierung, Unterbauchschmerzen, Potenzprobleme, Libidostörungen, neurologische Störungen sowie Schwäche/ Abgeschlagenheit/ Übelkeit.

Die Gradeinteilung der Schwere von akuten Nebenwirkungen wurde nach der Klassifikation "Common Toxicity Criteria Manual/CTC" des National Cancer Institut (1999) Version 2.0 vorgenommen. Die Nebenwirkungen, die in einem Zeitraum von mehr als drei Monaten nach der Bestrahlung auftraten, wurden nach der Klassifikation "Late Radiation Morbidity Scoring" der Radiation Therapy Oncology Group / European Organisation for Research and Treatment of Cancer (RTOG/EORTC) eingestuft. Dabei wurde wie folgt bewertet:

0 = keine Nebenwirkung

1 = milde bzw. geringgradige Nebenwirkung

2 = mäßiggradige Nebenwirkung

3 = ernste und schwere Nebenwirkung

4 = lebensbedrohliche oder zu Behinderungen führende Nebenwirkung

5 = Tod des Patienten aufgrund der Nebenwirkung.

2.6. Karnofsky-Index

Der Karnofsky-Index (eigentlich Karnofsky performance status scale) ist eine Skala, mit der symptombezogene Einschränkungen der Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung bei Patienten mit bösartigen Tumoren bewertet werden können. Sie reicht von maximal 100 Punkten (keinerlei Einschränkungen) bis zu 0 Punkten (Tod). Die Abstufung erfolgt in der Regel in 10-Punkte-Schritten. Somit wurde letztlich der abstrakte und schwer fassbare Begriff der Lebensqualität mit einer gewissen Annäherung operationalisiert und standardisiert (siehe auch Tabelle 7).

Tabelle 7: Bewertungsschema der Lebensqualität (LQ) von Patienten nach Karnofsky (1967)

Stufe	Bewertung	LQ	Beschreibung
A	fähig zu normaler Aktivität und Arbeit, keine besondere Pflege notwendig	100 %	normal, keine Beschwerden, keine Krankheitszeichen sichtbar
		90 %	fähig zu normaler Aktivität, geringe Symptome oder Zeichen der Krankheit
		80 %	normale Aktivität unter Anstrengung, mäßige Krankheitszeichen oder -symptome
B	arbeitsunfähig, fähig zu Hause zu leben und für die meisten persönlichen Dinge zu sorgen, unterschiedlich viel Hilfe ist notwendig	70 %	sorgt für sich selbst, unfähig zu normaler Aktivität oder zu aktiver Arbeit
		60 %	braucht gelegentlich Hilfe, ist aber fähig, für die meisten seiner Angelegenheiten selbst zu sorgen
		50 %	braucht beträchtliche Hilfe und oft medizinische Pflege
C	unfähig, für sich selbst zu sorgen. Benötigt entweder Fürsorge oder Krankenhauspflge. Die Krankheit kann schnell fortschreiten	40 %	braucht ständig besondere Pflege und Hilfe
		30 %	stark behindert, Krankenhausaufnahme ist indiziert, noch keine Lebensgefahr
		20 %	Krankenhausaufnahme notwendig, schwer krank, unterstützende Therapie notwendig
		10 %	sterbend

2.7. Statistische Methoden

Die Daten der Patienten wurden in Excel-Datenbanken gesammelt und nach deren Kontrolle in das Statistikprogramm Statistical Package for Social Sciences (SPSS GmbH, München) Version 9.0 für Windows übertragen.

Die Normalverteilung der intervall- bzw. rationalskalierten Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft und musste abgelehnt werden, weshalb auf nichtparametrische Prüfmethode (Kruskal-Wallis-Test, Mann-Whitney-Test, Friedman-Test, Korrelation nach Spearman) übergegangen wurde. Das Signifikanzniveau wurde auf $p \leq 0,05$ und das Konfidenzintervall (KI) auf 95% festgelegt.

An beschreibender Statistik wurden Mittelwert (MW), Standardfehler des Mittelwertes (SEM), Median (Med), Minimum (Min) und Maximum (Max) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung der Untersuchungsgruppen

3.1.1. Altersverteilung

In die vorliegende Studie wurden 425 Männer mit einem Durchschnittsalter von $66,7 \pm 6,5$ Jahren aufgenommen und in drei Therapiegruppen aufgeteilt (siehe Tabelle 8). Die Gruppe A beinhaltete 15,8% der Patienten und die Gruppe B 13,4% der Patienten, während die umfangreichste Patientengruppe C 70,8% der Patienten umfasste.

Die Patienten der Gruppe A schienen etwas jünger als die Patienten der Gruppe B und C zu sein, aber der Altersunterschied war nicht signifikant (Kruskal-Wallis: $p = 0,0676$).

Gruppe	n	MW \pm SEM	Median	Min. - Max.
Gruppe A	67	$65,8 \pm 6,1$	66	50 - 79
Gruppe B	57	$68,1 \pm 6,1$	70	52 - 79
Gruppe C	301	$66,6 \pm 6,6$	67	40 - 83
Gesamtkollektiv	425	$66,7 \pm 6,4$	67	40 - 83

Im Gesamtkollektiv stellten die 61-70jährigen (52,7%) die meisten Patienten, gefolgt von den 71-80jährigen (30,7%). Die 51-60jährigen Patienten repräsentierten 14,8% des Gesamtkollektivs, während die bis zu 50jährigen (1,4%) und die 81jährigen und älteren Patienten (0,2%) selten anzutreffen waren. Die Altersverteilung in den genannten 10-Jahres-Klassen war in den drei Therapiegruppen ähnlich, wobei in der Gruppe B keine Patienten im Alter zwischen 40-50 Jahren bzw. ≥ 81 Jahren anzutreffen waren (siehe Abbildung 9).

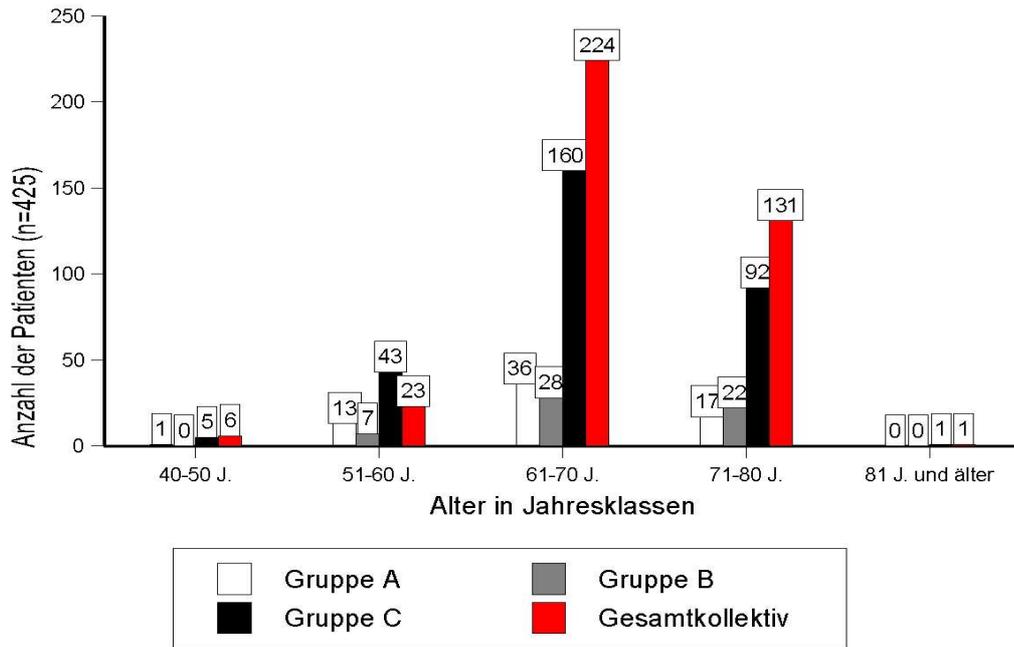


Abbildung 9: Verteilung der Patienten in 10-Jahres-Altersklassen in den drei Untersuchungsgruppen A - C und im Gesamtkollektiv

3.1.2. Nachbeobachtungszeit

Die Nachbeobachtungszeit im Gesamtkollektiv betrug durchschnittlich 50,1 Monate und schwankte zwischen drei bis 137 Monaten. Zwischen den drei Therapiegruppen gab es diesbezüglich einen signifikanten Unterschied (Kruskal-Wallis: $p < 0,001$). Patienten der Gruppe C, deren Therapie am kürzesten zurücklag, wiesen auch die kürzeste Nachbeobachtungszeit auf. Patienten der Gruppe A, deren Therapie am längsten zurücklag, wiesen durchschnittlich die längste Nachbeobachtungszeit auf. Die Patienten der Gruppe B wiesen somit im Durchschnitt eine etwas kürzere Nachbeobachtungszeit als die Patienten der Gruppe A auf (siehe Tabelle 9). Etwas anders stellt sich das Ergebnis bei Betrachtung der medianen Nachbeobachtungszeit dar. Hiernach konnte die Gruppe B am längsten beobachtet werden (im Median 78 Monate). Zwischen den drei Therapiegruppen gab es ebenfalls einen signifikanten Unterschied (Kruskal-Wallis: $p < 0,007$). Ursächlich für die leichte Verschiebung der Nachbeobachtungs-Reihenfolge ist die große Streuung (Min.-Max. 3-137 Monate) im Patientenkollektiv der Gruppe A und B. Bitte beachten Sie hierzu auch den Kommentar in Kapitel 4.1.

Gruppe	n	MW \pm SEM	Median	Min. - Max.
Gruppe A	67	68,9 \pm 46,5	66	3 - 137
Gruppe B	57	67,6 \pm 38,2	78	4 - 117
Gruppe C	301	42,7 \pm 23,9	41	3 - 101
Gesamtkollektiv	425	50,1 \pm 32,7	44	3 - 137

3.2. Beschreibung Tumorstadium und Differenzierungsgrad

3.2.1. Gleason-Score

In der vorliegenden Studie konnten nur die Gleason-Score-Angaben von 348 der 425 untersuchten Prostatakarzinompatienten ermittelt werden. Für die fehlenden 77 Daten des Gleason-Scores, gibt es lediglich eine Bewertung nach WHO (G1-G3). Eine weitere Differenzierung ist retrospektiv nicht mehr möglich.

Zur Auswertung wurden die Gleason-Werte in drei Gruppen eingeteilt. Einen Gleason von 2-6 wiesen 65,8% auf, weitere 25,6% einen Gleason von 7 und 8,6% einen Gleason zwischen 8-10. Ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeitsverteilung der Gleason-Bewertung zwischen den drei Therapiegruppen fand sich nicht (Chi²-Test: p = 0,3559) - vergleiche Tabelle 10.

Gruppe	Gleason-Score					
	2-6		7		8-10	
	n	%	n	%	n	%
Gruppe A	20	51,3	14	35,9	5	12,8
Gruppe B	26	65,0	10	25,0	4	10,0
Gruppe C	183	68,0	65	24,2	21	7,8
Gesamtkollektiv	229	65,8	89	25,6	30	8,6

3.2.2. Pathologisch-Urologischer Arbeitskreis - Prostatakarzinom

In der vorliegenden Studie wurden viele Prostatakarzinome nach diesem Schema eingestuft (Stufe Ia-IIIb). Diese Daten wurden später mit Hilfe der Tabelle 5 vergleichbar gemacht (siehe Kapitel 2.4.4.). Das Grading gemäß der Kriterien des pathologisch-urologischen Arbeitskreises

ergab im Gesamtkollektiv in 18,1% ein G I, in 72,7% ein G II und in 9,2% ein G III Prostatakarzinom, wobei es keinen signifikanten Unterschied zwischen den drei Therapiegruppen gab (Kruskal-Wallis: $p = 0,6982$) - s. Tabelle 11.

Tabelle 11: Verteilung des Gradings nach den Kriterien des pathologisch-urologischen Arbeitskreises nach Helpap et al. (1998) bezüglich der histologischen und zytologischen (Grad Ia-IIIb) Einschätzung im Gesamtkollektiv und in den drei Therapiegruppen

	Grad I				Grad II		Grad III					
	Ia		Ib		IIa		IIb		IIIa		IIIb	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Gruppe A	5	12,8	4	10,3	11	28,2	14	35,9	5	12,8	-	-
Gruppe B	2	5,0	6	15,0	17	42,5	11	27,5	4	10,0	-	-
Gruppe C	13	4,8	33	12,3	134	49,8	66	24,6	21	7,8	2	0,7
Gesamtkollektiv	20	5,7	43	12,4	162	46,6	91	26,1	30	8,6	2	0,6

3.2.3. Prognosebewertung nach Helpap

Gemäß der histologischen Kriterienbewertung von Helpap (1998) werden die Prostatakarzinome in Fälle mit günstiger (Stufe Ia-IIb) und ungünstiger (Stufe IIIa-IIIb) Prognose eingruppiert (siehe auch Tabelle 5). Im Gesamtkollektiv wiesen 31,5% der Patienten eine ungünstige Prognose auf. Die korrespondierenden Anteile in der Gruppe A (37,3%), B (29,8%) und C (30,6%) unterschieden sich nicht signifikant (Chi^2 : $p = 0,5366$) - siehe Abbildung 10.

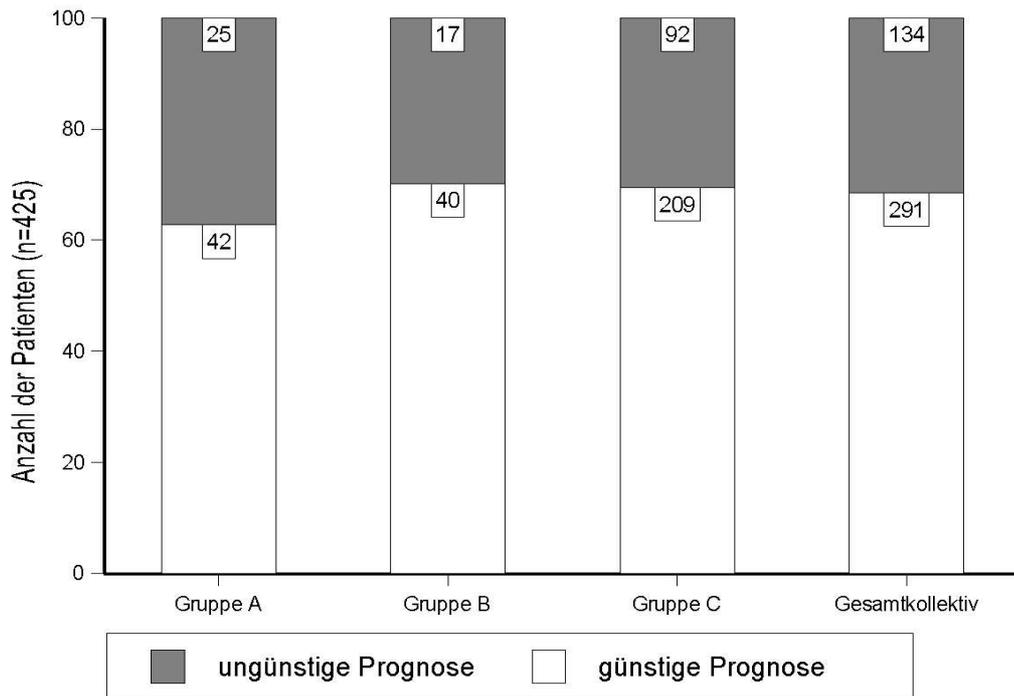


Abbildung 10: Bewertung der Prognose der Prostatakarzinome im Gesamtkollektiv und in den Therapiegruppen A - C gemäß der Histologie von Helpap (1998)

3.2.4. TNM-Klassifikation

Wenn die TNM-Klassifikationen zusammengelegt wurden (T1 + T1a-c zu T1, T2 + T2a-c zu T2 und T3 + T3a-b zu T3) zeigte sich eine signifikante Veränderung der T-Klassifikationen zwischen den drei Behandlungsgruppen (χ^2 : $p = 0,0298$). Lag der Anteil von T3-Tumoren in der Gruppe A noch bei 73,2%, sank dieser in den Gruppen B (59,7%) und C (52,5%) deutlich ab, während der Anteil von T1-Tumoren in umgekehrter Weise prozentual zunahm (von A = 1,5% über B = 7% auf C = 7,6%). Insgesamt kam es über die drei Zeitperioden, für die die Gruppen A bis C stehen, zu einer Verschiebung der TNM-Klassifikation in Richtung von Tumoren mit niedrigerer T-Klassifikation (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Einteilung der Prostatakarzinome gemäß TNM-Klassifikation im Gesamtkollektiv und den drei Therapiegruppen								
T-Klassifikation	Gruppeneinteilung							
	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C		Gesamtkollektiv	
	n	%	n	%	n	%	n	%
T1	-	-	-	-	1	0,3	1	0,2
T1a	1	1,5	1	1,8	-	-	2	0,5
T1b	-	-	3	5,2	2	0,7	5	1,2
T1c	-	-	-	-	20	6,6	20	4,7
T2	6	9,0	5	8,8	26	8,6	37	8,7
T2a	6	9,0	5	8,8	43	14,4	54	12,7
T2b	5	7,5	9	15,8	51	16,9	65	15,3
T3	38	56,5	23	40,3	47	15,6	108	25,4
T3a	6	9,0	2	3,5	89	29,6	97	22,8
T3b	5	7,5	9	15,8	22	7,3	36	8,5
T1(a-c)	1	1,5	4	7,0	23	7,6	28	6,6
T2(a-c)	17	25,3	19	33,3	120	39,9	156	36,7
T3(a-b)	49	73,2	34	59,7	158	52,5	241	56,7

3.2.5. Prostataspezifisches Antigen

Der PSA-Wert wurde vor Therapiebeginn bei 414 Patienten ermittelt bzw. war bei diesen Patienten aus den Unterlagen eruierbar. Es fand sich kein signifikanter Unterschied (Kruskal-Wallis: $p = 0,1063$) zwischen den drei Behandlungsgruppen, aber tendenziell lag der PSA bei Patienten der Gruppe C am niedrigsten, während er bei Patienten der Gruppe A am höchsten ausfiel. Der mittlere PSA-Wert von Patienten der Gruppe B lag knapp über jenem der Patienten aus der Gruppe C (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: PSA-Konzentration (ng/ml) im Gesamtkollektiv und in den drei Therapiegruppen zum Zeitpunkt vor Brachytherapiebeginn				
Gruppe	n	MW \pm SEM	Median	Min. - Max.
Gruppe A	66	36,6 \pm 64,9	15,3	0,6 - 410,0
Gruppe B	57	21,5 \pm 37,6	11,2	0,3 - 243,0
Gruppe C	291	20,1 \pm 24,6	11,4	0 - 172,0
Gesamtkollektiv	414	22,9 \pm 36,3	11,9	0 - 410

3.2.6. Risikoeinteilung des Prostatakarzinoms

Zur Risikoeinteilung wurde aus den bestehenden oben genannten Bewertungskriterien eine Kombination gebildet. Als Vorlage diente der Fox Chase Center Score (FCCS) bzw. der MD

Anderson Cancer Center Score (MDACCS). Zu diesen Scores gehören jedoch Standards bereits bei der Datenerhebung, die zu Beginn (1992-1994) in der Datenerfassung nicht berücksichtigt wurden. Bei 77 Patienten liegt keine Gleason-Einteilung vor und bei 37 Patienten mit einem T2-Tumor wurde dieser nicht weiter in die Untergruppen T2_{a-c} spezifiziert. Daher lässt sich das vorliegende Datenmaterial leider nicht durch beiden Scores (FCCS/MDACCS) abbilden. Um aber dennoch eine vergleichbare kombinierte Einteilung zu ermöglichen, wurde in dieser Arbeit auf die Risikoeinschätzung des Prostatakarzinoms nach Müller (1997) zurückgegriffen (siehe auch Kapitel 2.4.6. und Tabelle 2). Hierbei werden ähnlich wie im Fox Chase Center Score bzw. im MD Anderson Cancer Center Score drei Gruppen gebildet (high risk-, moderate risk- oder low risk-Prostatakarzinom). Diese Einteilung unterschied sich signifikant zwischen den drei Therapiegruppen (Chi²: p = 0,009). In der Gruppe A mit der am weitesten zurückliegenden Therapieform fanden sich am häufigsten high risk-Karzinome (59,7%). Deren Anteil nahm in bei neueren Therapieformen (B, C) auf 38,6% bzw. 39,2% ab. In den beiden aktuelleren Therapieformen fanden sich häufiger Patienten mit moderate risk- oder low risk-Prostatakarzinomen (siehe Tabelle 14).

Gruppe	Risikoeinschätzung					
	low risk (< 30 Pkt.)		moderate risk (30-60 Pkt.)		high risk (> 60 Pkt.)	
	n	%	n	%	n	%
Gruppe A	4	6,0	23	34,3	40	59,7
Gruppe B	5	8,8	30	52,6	22	38,6
Gruppe C	49	16,3	134	44,5	118	39,2
Gesamt	58	13,6	187	44,0	180	42,4

3.3. Überlebenszeitanalysen

3.3.1. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom HDR-BT-Verfahren

Die Überlebenszeit der Patienten in den drei Therapiegruppen A bis C unterschied sich nicht signifikant (Kaplan-Meier Log-Rank: p = 0,0906). Die Patienten in der Gruppe A zeigten ein mittleres Überleben von 110,5 ± 5,9 Monaten (95% KI: 98,9 - 122 Monate), während die Patienten der Gruppe B (93,6 ± 5,1 Monate; 95% KI: 83,6 - 103,5 Monate) und der Gruppe C (91,8 ± 1,8 Monate; 95% KI: 88,2 - 95,4 Monate) nur geringfügig kürzer überlebten (siehe Abbildung 11).

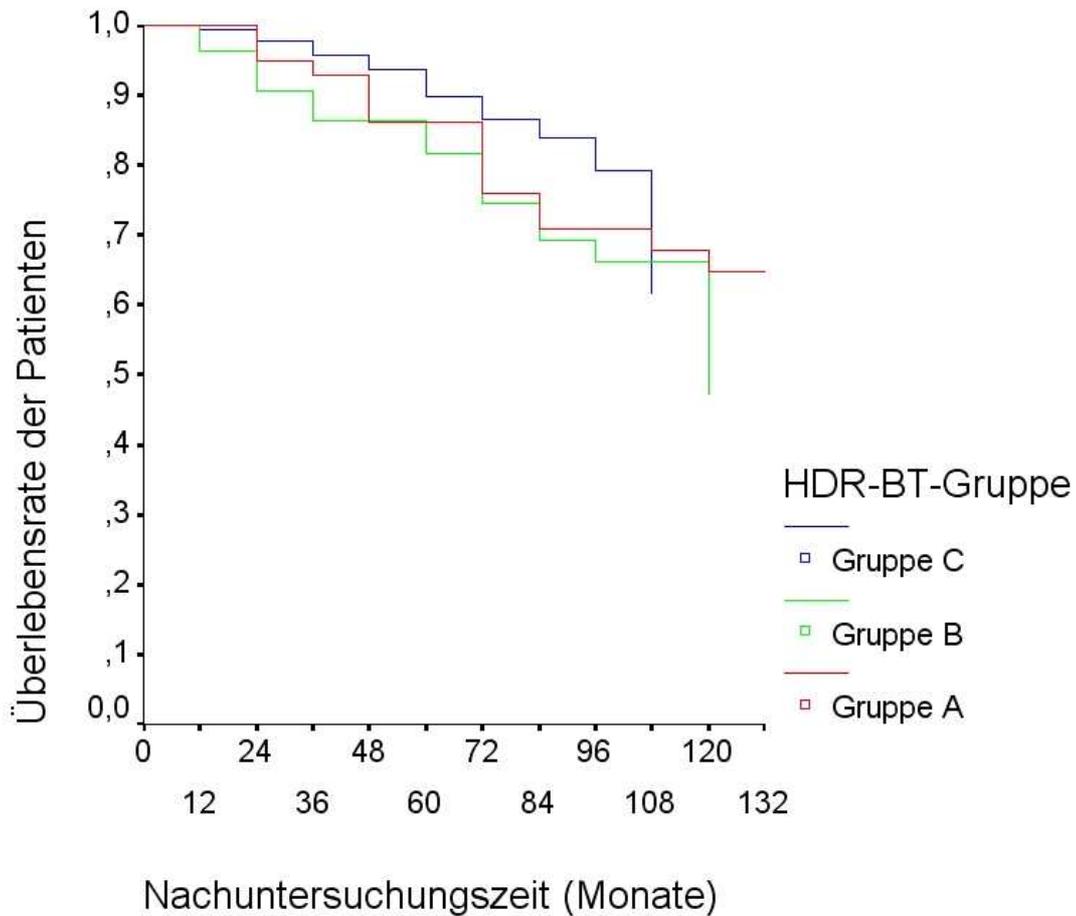


Abbildung 11: Überlebenskurve der Patienten nach HDR-BT/EBRT in den Gruppen A bis C (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

3.3.2. Überlebenszeit in Abhängigkeit vom Gleason-Score

Im Gesamtkollektiv hatte der in drei Grade eingeteilte Gleason-Score noch keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebensrate der Patienten nach HDR-Brachytherapie (Kaplan-Meier Log-Rank: $p = 0,0753$). Patienten mit Gleason Grad 1-Tumoren überlebten im Mittel $117 \pm 3,4$ Monate (95% KI: 110,3 - 123,8 Monate). Patienten mit Gleason Grad 2-Tumoren überlebten mit $95,1 \pm 5,7$ Monaten (95% KI: 84 - 106,2 Monate) etwas kürzer. Patienten mit Gleason Grad 3-Tumoren nahmen mit einer durchschnittlichen Überlebenszeit von $106 \pm 7,2$ Monate (95% KI: 92 - 120,1 Monate) eine Mittelstellung ein (siehe Abbildung 12).

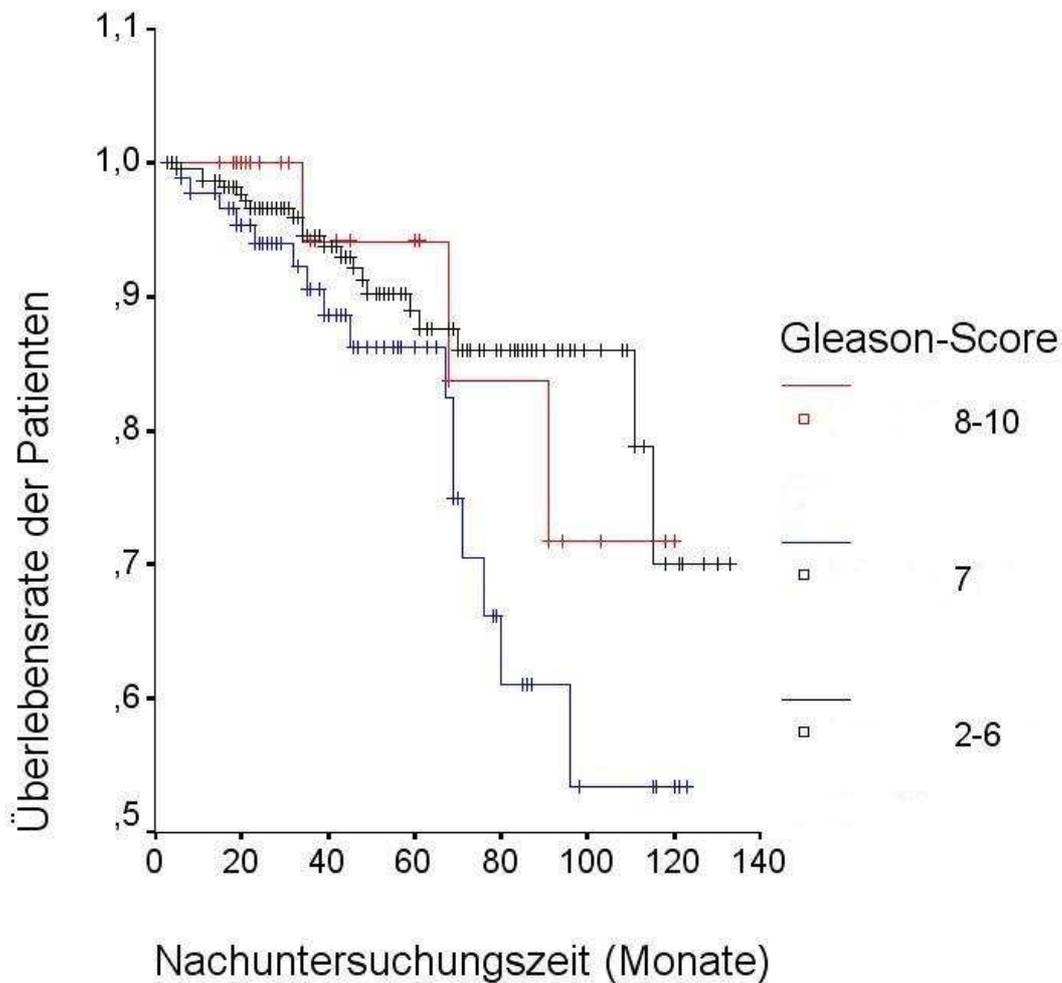


Abbildung 12: Überlebenskurve der Patienten nach HDR-BT/EBRT in Abhängigkeit vom Gleason Score (Gleason 2-6, 7 und 8-10) (Kaplan-Meier-Überlebenskurve)

3.3.3. Sterblichkeit in Abhängigkeit vom Strahlentherapie-Regime

Die Sterblichkeitsrate der Patienten mit Prostatakarzinom war zwischen den drei Behandlungsgruppen signifikant ($\text{Chi}^2: p < 0,001$) unterschiedlich. Mit 29,8% am höchsten lag der Anteil verstorbener Patienten in der Therapiegruppe B, dicht gefolgt (22,4%) von der Gruppe A. Mit Abstand am niedrigsten war die Sterblichkeit mit 8,3% in der Patientengruppe C (siehe Abbildung 13).

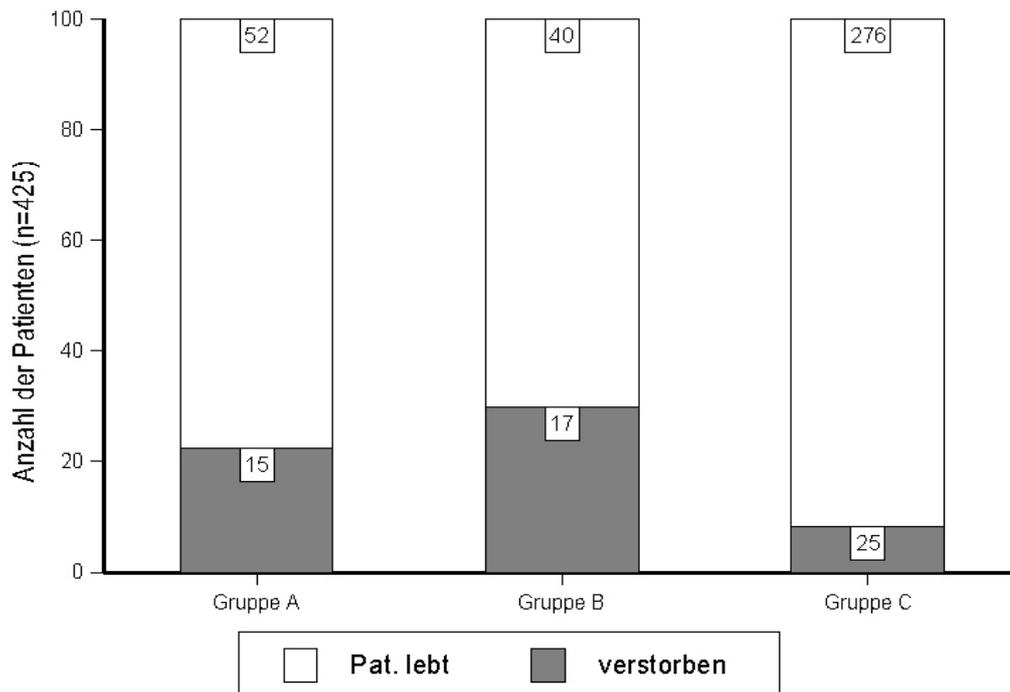


Abbildung 13: Anteil verstorbener Prostatakarzinompatienten in den drei Therapiegruppen.

Im Gesamtkollektiv verstarb ein Drittel der verstorbenen Patienten ursächlich an ihrem Prostatakarzinomleiden, weitere 14,8% verstarben an einem Zweittumor und 40,7% an anderen (z.B. internistischen) Erkrankungen oder sonstigen Ursachen. In 11,2% der Fälle war im Gesamtkollektiv keine Todesursache zu eruieren.

Besonders hoch war die Sterblichkeit am Prostatakarzinomleiden selbst mit 52,9% in der Gruppe B, während sie in der Gruppe C mit 18,2% am geringsten war. Dort allerdings fanden sich Patienten mit Zweittumor als Todesursache am häufigsten (siehe Tabelle 15).

Todesursache	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C		Gesamt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Prostatakarzinom	5	33,3	9	52,9	4	18,2	18	33,3
Zweittumor	2	13,3	-	-	6	27,3	8	14,8
sonstige Ursache	6	40,0	6	35,3	10	45,5	22	40,7
unbekannte Todesursache	2	13,4	2	11,8	2	9,0	6	11,2

3.4. Karnofsky-Index im Therapieverlauf

Im Gesamtkollektiv konnte aus den Unterlagen zu vier verschiedenen Zeitspannen (vor Brachytherapie, drei Monate nach Therapie, > 3 Mo. bis 2 Jahre nach Therapie, aktuelle bzw. neueste Untersuchung (im Median nach 47 Monaten)) der Karnofsky-Index (%) ermittelt werden.

Zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn lag der Karnofsky-Index bei den Patienten der Gruppe C signifikant am höchsten, gefolgt von Patienten der Gruppe B. Bei Patienten der Gruppe A lag der Wert mit 90% am niedrigsten.

In der Zeitperiode drei Monate nach der kombinierten Bestrahlung fand sich kein signifikanter Unterschied des Karnofsky-Index zwischen den drei Behandlungsgruppen.

Im Zeitintervall von mehr als 3 Monaten bis 2 Jahren nach Strahlentherapie sowie zum letzten Zeitpunkt (im Median nach 47 Monaten) war der Karnofsky-Index bei Patienten der Gruppe A signifikant am niedrigsten, bei jenen der Gruppe C am höchsten, während Patienten der Gruppe B eine Mittelstellung einnahmen (siehe Tabelle 16).

Im Gesamtkollektiv lagen bei 267 Prostatakarzinompatienten Angaben zum Karnofsky-Index für alle vier Zeitperioden vor. Hier ergaben sich nur leicht andere Ergebnisse. Zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn wie auch bis zum Zeitpunkt drei Monate nach Strahlentherapie fand sich kein signifikanter Unterschied des Karnofsky-Index zwischen den Patienten der Gruppen A-C. Erst zu den beiden letzten Zeitpunkten (> 3 Monate bis 2 Jahre nach Therapie, aktueller Untersuchungszeitpunkt (im Median nach 47 Monaten)) waren Unterschiede zwischen den drei Gruppen dahingehend vorhanden, dass Patienten der Gruppe C die höchsten und Patienten der Gruppe A die niedrigsten Karnofsky-Indexwerte aufwiesen, während die Patienten der Gruppe B jeweils einen Karnofsky-Index erreichten, der nur knapp über dem Wert der Patienten der Gruppe A lag (siehe Abbildung 14 und Tabelle 17).

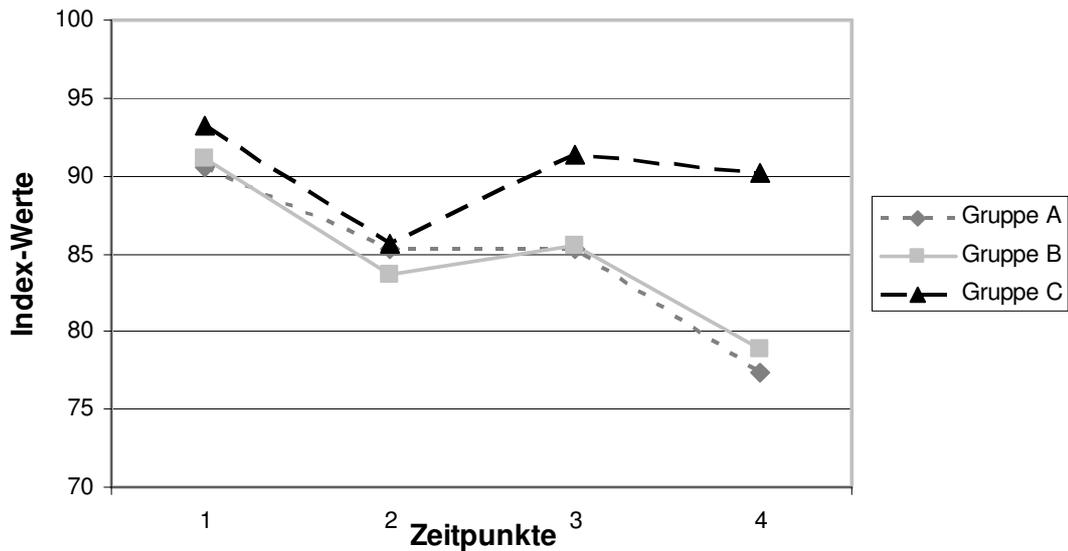


Abbildung 14: Mittelwerte des Karnofsky-Index im Verlauf. Zeitpunkte: 1 = vor Therapie; 2 = nach drei Monaten; 3 = nach zwei Jahren; 4 = nach ca. vier Jahren

In allen drei Therapiegruppen (A-C) kam es zu einem geringgradigen, aber signifikanten Abfall der Karnofsky-Indexwerte mit zunehmender Zeitspanne, die nach der Strahlentherapie verstrichen war (siehe auch Abbildung 14 und Tabellen 16-17).

Tabelle 16: Veränderung des Karnofsky-Index (%) über vier Zeitperioden im Gesamtkollektiv und in den drei Therapiegruppen					
Gruppe	n	MW \pm SEM	Median	Min.-Max.	p-Wert ¹⁾
Karnofsky-Index zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn					
Gruppe A	28	90,0 \pm 7,7	90	80 - 100	p = 0,0320
Gruppe B	46	91,5 \pm 7,3	90	70 - 100	
Gruppe C	280	93,1 \pm 7,3	90	60 - 100	
alle Pat.	354	92,6 \pm 7,4	90	60 - 100	
Karnofsky-Index bis zum Zeitpunkt drei Monate nach Therapie					
Gruppe A	28	85,0 \pm 5,7	90	70 - 90	p = 0,4782
Gruppe B	46	85,6 \pm 10,8	90	30 - 100	
Gruppe C	280	85,5 \pm 7,0	90	60 - 100	
alle Pat.	354	85,5 \pm 7,6	90	30 - 100	
Karnofsky-Index im Intervall ab 3 Monate bis 2 Jahre nach Therapie					
Gruppe A	27	85,1 \pm 10,5	90	60 - 100	p = 0,0040
Gruppe B	46	87,4 \pm 14,0	90	10 - 100	
Gruppe C	272	90,9 \pm 8,4	90	50 - 100	
alle Pat.	345	90,0 \pm 9,6	90	10 - 100	
Karnofsky-Index bei aktueller (im Median nach 47 Mon.) Untersuchung der Patienten					
Gruppe A	15	77,3 \pm 23,1	80	10 - 100	p < 0,001
Gruppe B	27	78,9 \pm 17,4	80	10 - 100	
Gruppe C	225	90,2 \pm 11,6	90	10 - 100	
alle Pat.	267	88,4 \pm 13,7	90	10 - 100	

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis) zwischen den Gruppen A bis C

Tabelle 17: Veränderung des Karnofsky-Index (%) bei Patienten, bei denen bei allen vier Zeitperioden Informationen zum Index vorlagen. Darstellung der Resultate des Gesamtkollektivs und der drei Therapiegruppen					
Gruppe	n	MW \pm SEM	Median	Min.-Max.	p-Wert ¹⁾
Karnofsky-Index zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn					
Gruppe A	15	90,6 \pm 7,8	90	80 - 100	p = 0,2153
Gruppe B	27	91,1 \pm 8,5	90	70 - 100	
Gruppe C	225	93,2 \pm 7,2	90	70 - 100	
alle Pat.	267	92,9 \pm 7,4	90	70 - 100	
Karnofsky-Index bis zum Zeitpunkt drei Monate nach Therapie					
Gruppe A	15	85,3 \pm 5,1	90	80 - 90	p = 0,8930
Gruppe B	27	83,7 \pm 13,0	90	30 - 100	
Gruppe C	225	85,6 \pm 6,4	90	70 - 100	
alle Pat.	267	85,4 \pm 7,2	90	30 - 100	
Karnofsky-Index im Intervall ab 3 Monate bis 2 Jahre nach Therapie					
Gruppe A	15	85,3 \pm 11,9	90	60 - 100	p = 0,0131
Gruppe B	27	85,5 \pm 16,9	90	10 - 100	
Gruppe C	225	91,4 \pm 8,0	90	50 - 100	
alle Pat.	267	90,4 \pm 9,7	90	10 - 100	
Karnofsky-Index bei aktueller (im Median nach 47 Mon.) Untersuchung der Patienten					
Gruppe A	15	77,3 \pm 23,1	80	10 - 100	p < 0,001
Gruppe B	27	78,9 \pm 17,4	80	10 - 100	
Gruppe C	225	90,2 \pm 11,6	90	10 - 100	
alle Pat.	267	88,4 \pm 13,7	90	10 - 100	
p-Wert ²⁾	Gruppe A: p = 0,0613 Gruppe B: p = 0,0011 Gruppe C: p < 0,0001 alle Pat.: p < 0,0001				

¹⁾ Signifikanzprüfung (Kruskal-Wallis) zwischen den Gruppen A bis C

²⁾ Signifikanzprüfung (Friedman) zwischen den vier Zeitpunkten (jeweils für die Gruppe A bis C und das Gesamtkollektiv)

3.5. Bewertung der Therapie durch die Patienten

Bei 305 der 425 Patienten war es möglich, eine Befragung oder eine Information dahingehend zu gewinnen, ob sie sich erneut bei gleicher Ausgangssituation wie damals aber mit den gesammelten Erfahrungen neuerlich für die kombinierte Strahlentherapie entscheiden würden. Der Anteil von Patienten, die den Eingriff nicht wiederholen lassen würden, lag nicht signifikant unterschiedlich zwischen den drei Therapiegruppen (χ^2 : p = 0,0988). Tendenziell jedoch lag der Anteil an ablehnenden Patienten in der Gruppe A mit 24,1% am höchsten, gefolgt von Patienten der Gruppe B (17,2%). Am geringsten war der Anteil ablehnender Patienten in der Gruppe C (10,9%) – siehe Abbildung 15.

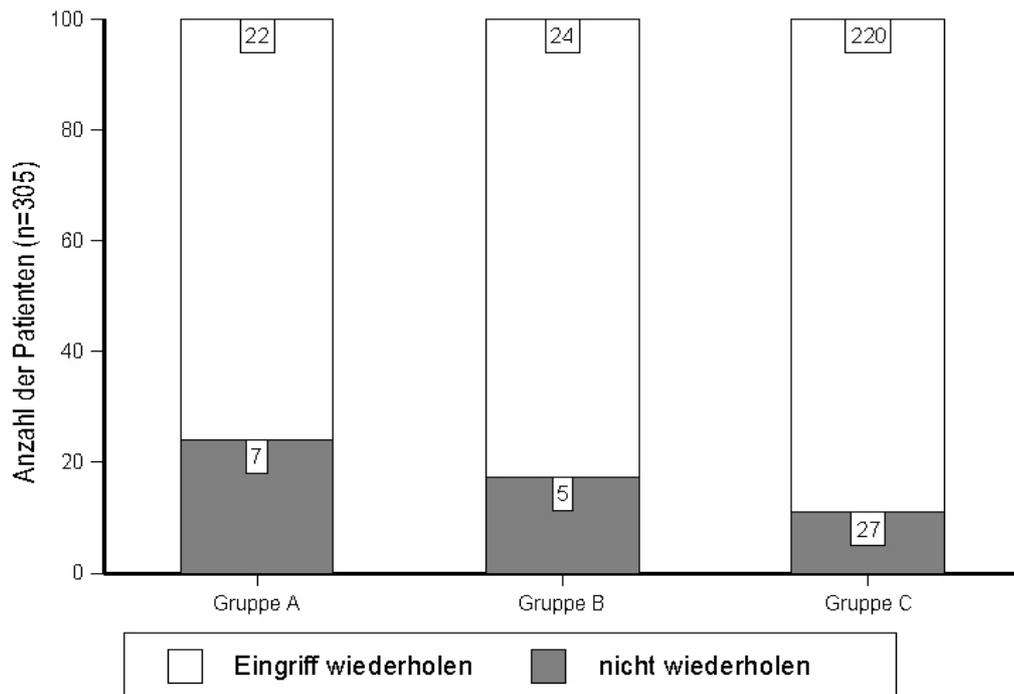


Abbildung 15: Anteil der Patienten, die eine kombinierte Strahlentherapie wiederholen bzw. nicht wiederholen würden; geordnet nach den drei Therapiegruppen.

39 Patienten machten verwertbare Angaben zum Ablehnungsgrund einer neuerlichen kombinierten Strahlentherapie. Dominierten in Gruppe A noch als Ablehnungsgrund die aufgetretenen Nebenwirkungen (zu 100%), so war der Hauptgrund in Gruppe C ein Fortschreiten des Tumorleidens trotz Strahlentherapie. Die Nebenwirkungen rückten im Gruppenvergleich zunehmend in den Hintergrund. In der Gruppe A wollten vier Patienten (57,1%) Klage wegen aufgetretener schwerer Nebenwirkungen oder vermuteter Behandlungsfehler einreichen und zwei Patienten (29%) wollten wegen therapiebedingten Nebenwirkungen keine Wiederholung des Verfahrens. In der Gruppe B und C wollte kein Patient klagen und es kam auch kein Fall eines Ileumkonduit vor (dieses trat nur in der Gruppe A auf) - siehe Tabelle 18.

Ablehnungsgrund	Gruppe A		Gruppe B		Gruppe C		alle Patienten	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nebenwirkungen	7	100,0	3	60,0	12	44,4	17	43,6
- davon Klage eingereicht	4	57,1	-	-	-	-	4	10,2
- davon Ileumkonduit	1	14,3	-	-	-	-	1	2,6
Aufgetretene Thrombose	-	-	-	-	1	3,7	1	2,6
Tumorprogress	-	-	2	40,0	14	51,9	16	41,0

NW=Nebenwirkung

3.6. Auftreten und Schweregrad der Nebenwirkungen

3.6.1. Analyse der urogenitalen Nebenwirkungen

Im Zeitraum bis zu drei Monaten nach der Therapie des Prostatakarzinoms litten die Patienten im Gesamtkollektiv am häufigsten unter den Nebenwirkungen Pollakisurie (58,3%), Dysurie bis Harnverhalt (55%), Nykturie (44,3%) sowie Algurie (36,7%). Zu diesem Zeitpunkt ergaben sich Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen A-C, denn die Patienten in Gruppe A wiesen seltener Pollakisurie und Dysurie auf als die Patienten in den Gruppen B und C (siehe Tabelle 19 - 21). Die häufig aufgetretene Hämaturie (61,8%) ist eine typische Folge der Entfernung der Nadeln nach der Spickung. Diese lässt in aller Regel rasch nach und sollte differenziert betrachtet werden.

Zur Auswertung der Veränderungen der durch die Brachytherapie verursachten urogenitalen Nebenwirkungen über die vier Beobachtungszeiträume hinweg (Zeitpunkt bis 3 Mo. nach Therapie, > 3 Mo. - 2 Jahre nach Therapie, > 2 Jahre nach Therapie, aktuelle Untersuchung) wurde sich nur auf jene Nebenwirkungen fokussiert, bei denen eine ausreichende Fallzahl vorhanden war.

In der Behandlungsgruppe A sank der Anteil von Patienten mit Algurie von 29,2% auf 7,7% zum Zeitpunkt der aktuellen Untersuchung. Die Symptome Dysurie bis Harnverhalt, die kurz nach der Therapie noch in 41,5% der Fälle vorhanden waren, nahmen auf 15,4% zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung ab. Harninkontinenz hingegen, die am Anfang nur in 1,5% der Fälle verzeichnet wurde, nahm bereits bei einem Zeitraum > 3 Monaten nach Therapie auf 21,2% und nach den ersten beiden Jahren auf 29,2% zu und war bei der Nachuntersuchung noch bei 20,5% der Fälle nachweisbar. Der Anteil von Patienten mit Nykturie sank von anfänglich 21,5% auf 5,1% und jener mit Pollakisurie von 46,2% auf 7,7% bei der Nachuntersuchung. Zu bemerken ist, dass die Nebenwirkungen Schrumpffblase, Strangurie, Tenesmus vesicae, Ureterstenosen, Urethralstenosen, Urethritis oder Zystitis in der Gruppe A zu keinem Zeitpunkt vorhanden waren. Die genaue Verteilung der Nebenwirkungsgrade ist der Tabelle 19 und 22 zu entnehmen.

Tabelle 19: Häufigkeit von urogenitalen Nebenwirkungen gemäß des CTC-Manual des National Cancer Institut (1999) und der RTOG/EORTC in der Untersuchungsgruppe A zu den vier Beobachtungszeitpunkten												
Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der Nebenwirkungen											
	bis 3 Mo. nach Therapie			> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie			> 2 Jahre nach Therapie			Zuletzt (im Median nach 66 Monaten)		
	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%
Algurie	0	46	70,8	0	56	84,8	0	45	93,8	0	36	92,3
	1-4	19	29,2	1-4	10	15,2	1-4	3	6,2	1-4	3	7,7
	1	15	23,0	1	10	15,2	1	3	6,2	1	3	7,7
	2	4	6,2	2	-	-	2	-	-	-	-	-
Dysurie	0	38	58,5	0	53	80,3	0	34	70,8	0	33	84,6
	1-4	27	41,5	1-4	13	19,7	1-4	14	29,2	1-4	6	15,4
	1	22	33,8	1	2	4,6	1	4	8,3	1	3	7,7
	2	3	4,6	2	3	3,0	2	-	-	2	-	-
	3	2	3,1	3	6	9,1	3	8	16,7	3	3	7,7
4	-	-	4	**2	3,0	4	**2	4,2	4	**	**	
Harninkontinenz	0	64	98,5	0	52	78,8	0	34	70,8	0	31	79,5
	1-4	1	1,5	1-4	14	21,2	1-4	14	29,9	1-4	8	20,5
	1	1	1,5	1	9	13,7	1	4	8,3	1	3	7,7
	2	-	-	2	2	3,0	2	6	12,6	2	3	7,7
	3	-	-	3	3	4,5	3	4	8,3	3	2	5,1
Hämaturie	0	51	78,5	0	66	100	0	48	100	0	39	100
	1-4	14	21,5	1-4	-	-	1-4	-	-	1-4	-	-
	1	-	21,5	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	2	14		2	-	-	2	-	-	2	-	-
Nykturie	0	51	78,5	0	56	84,8	0	43	89,6	0	37	94,8
	1-4	14	21,5	1-4	10	15,2	1-4	5	10,4	1-4	2	5,1
	1	10	15,4	1	8	12,2	1	3	6,3	1	1	2,6
	2	3	4,6	2	2	3,0	2	2	4,1	2	1	2,6
	3	1	1,5	3	-	-	3	-	-	3	-	-
Pollakisurie	0	35	53,8	0	51	77,3	0	40	83,3	0	36	92,3
	1-4	30	46,2	1-4	15	22,7	1-4	8	16,7	1-4	3	7,7
	1	20	30,8	1	12	18,2	1	5	10,4	1	2	5,1
	2	10	15,4	2	3	4,5	2	3	6,3	2	1	2,6

** = Diese beiden Patienten litten unter einer Kombination aus schwersten urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen. Aus diesem Grund sind diese Patienten bei den Nebenwirkungen Dysurie, Symptome einer Proktitis und Fistel als Grad 4 Nebenwirkung aufgeführt. Zuletzt wollten sich diese Patienten am Telefon nicht mehr äußern oder wurden nicht erreicht. Es ist davon auszugehen, dass diese zwei Patienten im Median nach 66 Monaten weiter unter einer Grad 4 Nebenwirkung leiden (siehe auch Tabelle 24).

SNw: Schweregrad der Nebenwirkung. Nicht aufgeführte Grade kamen auch nicht vor.

In der Behandlungsgruppe B waren ebenfalls folgende Nebenwirkungen (Schrumpfblase, Strangurie, Tenesmus vesicae, Ureterstenosen, Urethralstenosen, Urethritis oder Zystitis) nicht aufzufinden. Eine Therapie-bedingte Algurie wurde zu Beginn bei 46,4% der Fälle festgestellt, zum Zeitpunkt bis zwei Jahren nach Therapie (14,5%) und über zwei Jahre nach Therapie (8,7%) sank dieser Anteil stetig ab und bei der Nachuntersuchung fand sich in keinem der Fälle noch Algurie. Symptome von Dysurie bis Harnverhalt, die vor Therapie noch in 55,4% der Patienten der Gruppe B feststellbar waren, betrafen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nur noch 28,9% der Fälle. Harninkontinenz, die vor der Therapie in 8,9% der Fälle registriert wurde, nahm hingegen im Verlauf der Betrachtung der Patienten auf 37% (3 Mo. bis 2 Jahre) bzw. 34,2%

(letzte Untersuchung) zu. Die durch die Spickung verursachte Hämaturie verschwand nach der Strahlentherapie nahezu vollständig und auch Nykturie und Pollakisurie reduzierten sich auf etwa 1/3tel derjenigen Häufigkeit, die noch zum Zeitpunkt bis zu 3 Monaten nach Therapie festzustellen gewesen war (siehe Tabelle 20 und 22).

Tabelle 20: Häufigkeit von urogenitalen Nebenwirkungen gemäß des CTC-Manual des National Cancer Institut (1999) und der RTOG/EORTC in der Untersuchungsgruppe B zu den vier Beobachtungszeitpunkten												
Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der Nebenwirkungen											
	bis 3 Mo. nach Therapie			> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie			> 2 Jahre nach Therapie			zuletzt (im Median nach 78 Monaten)		
	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%
Algurie	0	30	53,6	0	47	85,5	0	42	91,3	0	38	100
	1-4	26	46,4	1-4	8	14,5	1-4	4	8,7	1-4	-	-
	1	23	41,1	1	8	14,5	1	4	8,7	1	-	-
	2	3	5,4	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Blasenobstruktion	0	55	98,2	0	55	100	0	46	100	0	38	100
	1	1	1,8	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Dysurie/ Harnverhalt	0	25	44,6	0	45	81,8	0	29	63,0	0	27	71,1
	1-4	31	55,4	1-4	10	18,2	1-4	17	37,0	1-4	11	28,9
	1	26	46,4	1	5	9,1	1	7	15,2	1	4	10,5
	2	3	5,4	2	1	1,8	2	2	4,4	2	3	7,9
	3	2	3,6	3	4	7,3	3	8	17,4	3	4	10,5
Harninkontinenz	0	51	91,1	0	49	89,1	0	29	63,0	0	25	65,8
	1-4	5	8,9	1-4	6	10,9	1-4	17	37,0	1-4	13	34,2
	1	5	8,9	1	5	9,1	1	9	19,6	1	8	21,1
	2	-	-	2	1	1,8	2	5	10,9	2	3	7,9
	3	-	-	3	-	-	3	3	6,5	3	2	5,3
Hämaturie	0	27	48,2	0	54	98,2	0	46	100	0	38	100
	1-4	29	51,8	1-4	1	1,8	1-4	-	-	1-4	-	-
	1	-	-	1	1	1,8	1	-	-	1	-	-
	2	28	50,0	2	-	-	2	-	-	2	-	-
	3	1	1,8	3	-	-	3	-	-	3	-	-
vermehrter Harndrang	0	55	98,2	0	55	100	0	46	100	0	38	100
	1	1	1,8	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Nykturie	0	36	64,3	0	45	81,8	0	40	87,0	0	32	84,2
	1-4	20	35,7	1-4	10	18,2	1-4	6	13,0	1-4	6	15,8
	1	19	33,9	1	8	14,5	1	6	13,0	1	6	15,8
	2	1	1,8	2	2	3,6	2	-	-	2	-	-
Pollakisurie	0	32	57,1	0	42	76,4	0	38	82,6	0	33	86,8
	1-4	24	42,9	1-4	13	23,6	1-4	8	17,4	1-4	5	13,2
	1	19	33,9	1	11	20,0	1	7	15,2	1	5	13,2
	2	3	5,4	2	2	3,6	2	-	-	2	-	-
	3	2	3,6	3	-	-	3	1	2,2	3	-	-

SNw: Schweregrad der Nebenwirkung. Nicht aufgeführte Grade kamen auch nicht vor.

Patienten der Gruppe C zeigten das bunteste Bild an Nebenwirkungen. Es war jedoch eine stetige Senkung des Anteils von Patienten mit Therapien-Verursacher Algurie (36,5% vs. 0,8%), Dysurie bis Harnverhalt (57,8% vs. 7,5%), Hämaturie (72,4% vs. 0%), Nykturie (50,8% vs. 11,1%) und Pollakisurie (63,8% vs. 9,9%) zwischen den Zeitpunkten bis 3 Monate nach Therapiebeginn und der letzten (aktuellsten) Untersuchung zu verzeichnen. Der Anteil von

Patienten mit Harninkontinenz (7,6% vs. 8,3%) und vermehrtem Harndrang (2,7% vs. 1,6%) blieb in etwa konstant in diesem Zeitraum (siehe Tabelle 21 und 22).

Tabelle 21: Häufigkeit von urogenitalen Nebenwirkungen gemäß des CTC-Manual des National Cancer Institut (1999) und der RTOG/EORTC in der Untersuchungsgruppe C zu den vier Beobachtungszeitpunkten												
Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der Nebenwirkungen											
	bis 3 Mo. nach Therapie			> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie			> 2 Jahre nach Therapie			zuletzt (im Median nach 41 Monaten)		
	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%
Algurie	0	191	63,5	0	261	88,2	0	220	98,7	0	251	99,2
	1-4	110	36,5	1-4	35	11,8	1-4	3	1,3	1-4	2	0,8
	1	105	34,9	1	33	11,1	1	3	1,3	1	2	0,8
	2	5	1,7	2	2	0,7	2	-	-	2	-	-
Dysurie	0	127	42,2	0	237	80,1	0	186	83,4	0	234	92,5
	1-4	174	57,8	1-4	59	19,9	1-4	37	16,6	1-4	19	7,5
	1	148	49,2	1	46	15,5	1	13	5,8	1	13	5,1
	2	21	7,0	2	6	2,0	2	7	3,2	2	4	1,6
	3	5	1,6	3	7	2,4	3	17	7,6	3	2	0,8
Harninkontinenz	0	278	92,4	0	265	89,5	0	199	89,2	0	232	91,7
	1-4	23	7,6	1-4	31	10,5	1-4	24	10,8	1-4	21	8,3
	1	22	7,3	1	29	9,8	1	18	8,2	1	16	6,3
	2	1	0,3	2	2	0,7	2	5	2,2	2	4	1,6
	3	-	-	-	-	-	3	1	0,4	3	1	0,4
Hämaturie	0	83	27,6	0	292	98,6	0	221	99,2	0	253	100
	1-4	218	72,4	1-4	4	1,4	1-4	2	0,9	1-4	-	-
	1	-	-	1	1	0,3	1	1	0,4	1	-	-
	2	218	72,4	2	3	1,0	2	1	0,4	2	-	-
vermehrter Harndrang	0	293	97,3	0	290	98,0	0	219	98,2	0	249	98,4
	1	8	2,7	1	6	2,0	1	4	1,8	1	4	1,6
Nykturie	0	148	49,2	0	244	82,4	0	191	85,7	0	225	88,9
	1-4	153	50,8	1-4	52	17,6	1-4	32	10,6	1-4	28	11,1
	1	124	41,2	1	51	17,3	1	31	13,9	1	26	10,3
	2	27	9,0	2	1	0,3	2	1	0,4	2	2	0,8
	3	2	0,6	3	-	-	3	-	-	3	-	-
Pollakisurie	0	109	36,2	0	224	75,7	0	190	85,2	0	228	90,1
	1-4	192	63,8	1-4	72	24,3	1-4	33	14,8	1-4	25	9,9
	1	125	41,5	1	57	19,3	1	27	12,1	1	21	8,3
	2	58	19,3	2	12	4,0	2	6	2,7	2	4	1,6
	3	9	3,0	3	3	1,0	3	-	-	3	-	-
Schrumpfblase	0	-	-	0	295	97,7	0	223	100	0	253	100
	1	-	-	1	1	0,3	1	-	-	1	-	-
Tenesmus vesicae	0	298	99,0	0	296-	100	0	223	100	0	253	100
	1	3	1,0	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Urethrastenosen	0	301	100	0	294	99,4	0	221	99,1	0	252	99,6
	1	-	-	1	1	0,3	1	-	-	1	-	-
	2	-	-	2	1	0,3	2	2	0,9	2	1	0,4
Urethritis	0	301	100	0	295	99,7	0	222	99,6	0	253	100
	1	-	-	1	1	0,3	1	1	0,4	1	-	-
Zystitis	0	300	99,7	0	296	100	0	223	100	0	253	100
	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	2	1	0,3	2	-	-	2	-	-	2	-	-

SNw: Schweregrad der Nebenwirkung. Nicht aufgeführte Grade kamen auch nicht vor.

Tabelle 22: Häufigkeit von urogenitalen Nebenwirkungen des Grades 1-4 im Gesamtkollektiv (Gruppe A+B+C) in Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt.								
Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der Nebenwirkungen							
	bis 3 Mo. nach Therapie (n=422)		> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie (n=417)		> 2 Jahre Nach Therapie (n=316)		zuletzt (im Median nach 44 Monaten) (n=330)	
	n	%	n	%	N	%	n	%
Algurie	155	36,7	53	12,7	10	3,2	5	1,5
Blasenobstruktion	1	0,2	-	-	-	-	-	-
Dysurie/ Harnverhalt	232	55,0	82	19,7	68	21,5	36	10,9
Harninkontinenz	29	6,9	51	12,2	55	17,4	42	12,7
Hämaturie	261	61,8	5	1,2	2	0,6	-	-
vermehrt Harndrang	9	2,1	6	1,4	4	1,3	4	1,2
Nykturie	187	44,3	72	17,3	43	13,6	36	10,9
Pollakisurie	246	58,3	100	23,9	49	15,5	33	10,0
Schrumpfblase	-	-	1	0,2	-	-	-	-
Strangurie	6	1,4	-	-	-	-	-	-
Tenesmus vesicae	3	0,7	-	-	-	-	-	-
Urethrasenosen	-	-	2	0,5	2	0,6	1	0,3
Urethritis	-	-	1	0,2	1	0,2	-	-
Zystitis	1	0,2	1	0,2	-	-	-	-

Es galt, aufzuzeigen, ob sich diejenigen Nebenwirkungen, die in allen drei Untersuchungsgruppen auftraten, sich in ihrem Schweregrad zwischen den drei Gruppen ggf. signifikant unterschieden.

Dabei konnte bei den Akutnebenwirkungen festgestellt werden, dass sich die Schweregrade für Algurie, Dysurie, Harninkontinenz nicht signifikant zwischen den Gruppen A bis C unterschieden (jeweils $p > 0,05$). Demgegenüber waren die Schweregrade von Hämaturie, Nykturie und Pollakisurie jeweils bei den Patienten der Gruppe C signifikant am höchsten und in der Gruppe A am niedrigsten, während die Patienten der Gruppe B jeweils eine entsprechende Mittelstellung einnahmen.

Bereits zum Zeitpunkt > 3 Monate bis 2 Jahre nach Therapieende fand sich kein signifikanter Unterschied der Schweregrade für Algurie, Dysurie, Harninkontinenz, Hämaturie, Nykturie und Pollakisurie zwischen den drei Behandlungsgruppen mehr (jeweils $p > 0,05$).

Allerdings war zum Zeitpunkt zwischen 3 Monaten bis zu 2 Jahren nach Therapieende festzustellen, dass der Algurie-Schweregrad in Gruppe B am höchsten und in der Gruppe C am niedrigsten war ($p = 0,0143$), während der Schweregrad für Dysurie ($p = 0,003$) in der Gruppe A am höchsten und ebenfalls in der Gruppe C am niedrigsten ausfiel. Der Schweregrad für Harninkontinenz wiederum war in der Gruppe B am höchsten und erneut in der Gruppe C am niedrigsten ($p < 0,001$). Für Hämaturie ($p = 0,6552$), Nykturie ($p = 0,7665$) und Pollakisurie gab es zu diesem Untersuchungszeitpunkt zwischen den drei Behandlungsgruppen keinen signifikanten Unterschied des Schweregrades.

Zum Zeitpunkt der letzten, aktuellen Untersuchung (im Median nach 66 Monaten bei Gruppe A, 78 Monaten bei Gruppe B und 41 Monaten bei Gruppe C) lag der Schweregrad für Algurie ($p = 0,003$) in der Gruppe A am niedrigsten und in Gruppe C am höchsten, für Dysurie ($p < 0,001$) lag er in der Gruppe B am höchsten und in der Gruppe A am niedrigsten und für Harninkontinenz ($p < 0,001$) war der Schweregrad in der Gruppe B am höchsten und in C am geringsten. Für die Nebenwirkungen Hämaturie ($p = 1,000$), Nykturie ($p = 0,3211$) und Pollakisurie lag kein Unterschied zwischen den Gruppen A bis C vor (vgl. hierzu auch Tabellen 19-22).

Des Weiteren wurde analysiert, wie hoch das Risiko für eine Nebenwirkung leichter bis schwerer Graduierung (1-4) für urogenitale Nebenwirkungen war. Dabei wurde eine Grad 1-Nebenwirkung dann als gegeben betrachtet, wenn der Patient bei mindestens einer der 14 untersuchten strahlentherapiebedingte Nebenwirkungen (Algurie, Blasenobstruktion, Dysurie bis Harnverhalt, Harninkontinenz, Hämaturie, vermehrt Harndrang, Nykturie, Pollakisurie, Schrumpfblase, Strangurie, Tenesmus vesicae, Urethrastenosen, Urethritis, Zystitis) eine Grad 1-Nebenwirkung erlitten hatte. Analog wurde für die Grad 2 bis Grad 4 Nebenwirkungen vorgegangen. Patienten, die bei keiner der 14 strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen eine Grad 1- bis Grad 4-Nebenwirkung entwickelten, wurden als Grad 0 klassifiziert. Aus der Tabelle 23 kann demnach folgendes entnommen werden.

Innerhalb des Zeitraums bis zu 3 Monaten nach Therapie bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 70,1%, zumindest unter einer von 14 untersuchten Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Die entsprechenden Risiken für die Patienten der Gruppe B (89,5%) und C (96,3%) lagen entsprechend höher. Hinsichtlich des Risikos für das Erleiden mindestens einer schweren Nebenwirkung (Grad 3-4) lagen die Prozentsätze hingegen bei 4,4% (Gruppe A), 8,8% (Gruppe B) und 5% (Gruppe C). Die prozentualen Unterschiede zwischen den Gruppen für das Risiko auf Nebenwirkungen waren statistisch signifikant ($\text{Chi}^2: p < 0,001$).

Innerhalb des Zeitraums zwischen 3 Monaten bis zu 2 Jahren nach Therapie bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 59,7%, zumindest unter einer von 14 untersuchten Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Die entsprechenden Risiken für die Patienten der Gruppe B (52,6%) und C (52,8%) lagen etwas niedriger. Hinsichtlich des Risikos für das Erleiden mindestens einer schweren Nebenwirkung (Grad 3-4) lagen die Prozentsätze in der Gruppe A (13,3%) erneut am höchsten, in der Gruppe B (7%) schon etwas niedriger und in der Gruppe C (3,3%) am geringsten, wobei zu betonen ist, dass nur in der Gruppe A Grad-4-Nebenwirkungen aufgetreten waren. Die prozentualen Unterschiede zwischen den Gruppen für das Risiko auf Nebenwirkungen waren statistisch signifikant ($\text{Chi}^2: p = 0,0226$).

Innerhalb des Zeitraums von mehr als 2 Jahren nach Therapie bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 37,3%, zumindest unter einer von 14 untersuchten Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Die entsprechenden Risiken für die Patienten ergaben für die Gruppe B (52,6%) und für C (30,6%). Hinsichtlich dem Risiko für das Erleiden mindestens einer schweren Nebenwirkung (Grad 3-4) lagen die Prozentsätze hingegen in der Gruppe A (14,9%) und der Gruppe B (14%) am höchsten, in der Gruppe C (6,0%) am niedrigsten, wobei zu betonen ist, dass nur in der Gruppe A Grad-4-Nebenwirkungen aufgetreten waren. Die prozentualen Unterschiede zwischen den Gruppen für das Risiko auf Nebenwirkungen waren statistisch signifikant (Chi^2 : $p = 0,001$).

Innerhalb des Zeitraums bis zur aktuellen bzw. letzten Untersuchung bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 25,4%, zumindest unter einer von 14 untersuchten Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Das entsprechende Risiko für die Patienten der Gruppe B (35,1%) lag höher, jene für die Patienten der Gruppe C (23,6%) lag in etwa ähnlich hoch wie in Gruppe A. Hinsichtlich des Risikos für das Erleiden mindestens einer schweren Nebenwirkung (Grad 3-4) lagen die Prozentsätze hingegen in der Gruppe A (9%) und der Gruppe B (7%) am höchsten, in der Gruppe C (1%) erneut am niedrigsten. Die prozentualen Unterschiede zwischen den Gruppen für das Risiko auf Nebenwirkungen waren statistisch signifikant (Chi^2 : $p = 0,016$). Die Tabelle 23 zeigt die entsprechenden Daten im Detail. Die Abbildung 16 verdeutlicht noch einmal das geringere Risiko der Gruppe C für eine schwere urogenitale Nebenwirkung im Gruppenvergleich.

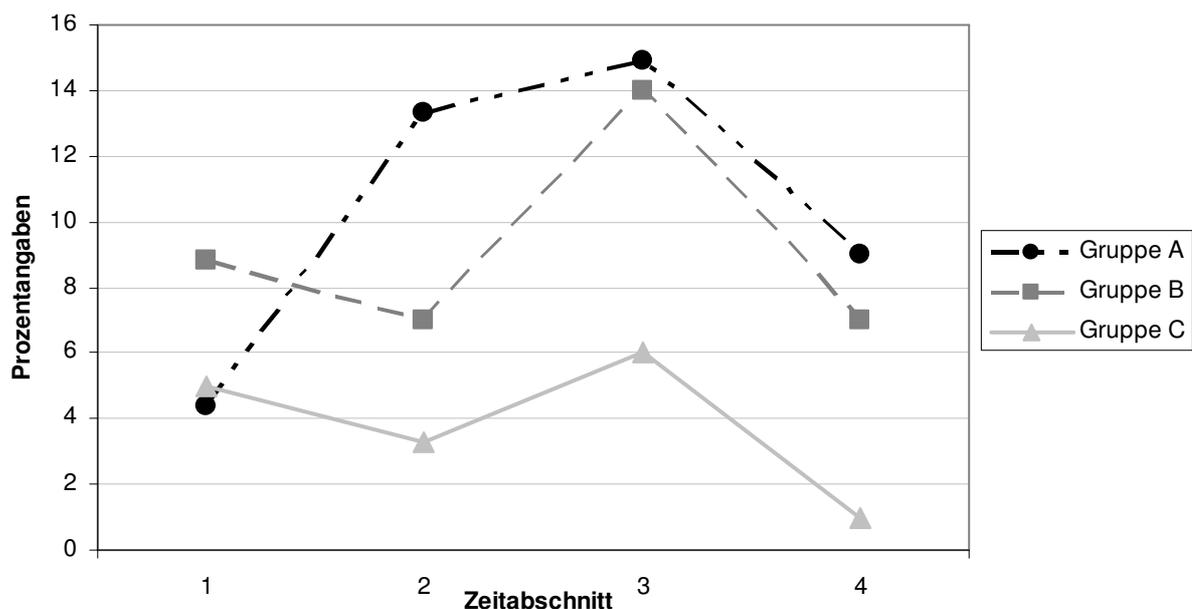


Abbildung 16: Risiken für urogenitale Grad 3-4 Nebenwirkungen. Zeitpunkte: 1= innerhalb der ersten drei Monate; 2= zwischen drei Monaten und zwei Jahren; 3= nach mehr als zwei Jahren; 4 = zuletzt, also ca. nach vier Jahren

Tabelle 23: Risiko für eine strahlentherapiebedingte urogenitale Grad 1- bis Grad 4- Nebenwirkung in den Untersuchungsgruppen A bis C in den vier Beobachtungszeiträumen										
Bis 3 Monate nach Therapie										
Gruppe	Grad der urogenitalen Nebenwirkung									
	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A	20	29,9	19	28,4	25	37,3	3	4,4	-	-
B	6	10,5	17	29,8	29	50,9	5	8,8	-	-
C	11	3,7	49	16,3	226	75,0	15	5,0	-	-
>3 Monate bis 2 Jahre nach Therapie										
A	27	40,3	26	38,7	5	7,7	7	10,3	2	3,0
B	27	47,4	21	36,8	5	8,8	4	7,0	-	-
C	142	47,2	124	41,2	25	8,3	10	3,3	-	-
> 2 Jahre nach Therapie										
A	42	62,7	10	14,9	5	7,5	8	11,9	2	3,0
B	27	47,4	17	29,8	5	8,8	8	14,0	-	-
C	209	69,4	62	20,6	12	4,0	18	6,0	-	-
letzte bzw. aktuelle Untersuchung (im Median bei Gruppe A nach 66 Monaten, Gruppe B nach 78 Monaten, Gruppe C nach 41 Monaten)										
A	50	74,6	8	11,9	3	4,5	4	6,0	*(2)	*(3,0)
B	37	64,9	11	19,3	5	8,8	4	7,0	-	-
C	230	76,4	57	18,9	11	3,7	3	1,0	-	-

Gruppe A (n=67); Gruppe B (n=57); Gruppe C (n=301)

* = Patienten wollten sich am Telefon nicht äußern oder wurden nicht erreicht. Es ist davon auszugehen, dass diese zwei Patienten weiter unter einer Grad 4 Nebenwirkung leiden.

3.6.2. Analyse der gastrointestinalen Nebenwirkungen

Die strahlentherapiebedingten gastrointestinalen Nebenwirkungen Darmileus, Darmobstruktion, Darmperforation, Darmulcus sowie Tenesmus ani kamen im Gesamtkollektiv nicht vor. Auf ihre weitere Darstellung wird deshalb verzichtet.

Zur Auswertung der Veränderungen der durch die Brachytherapie verursachten gastrointestinalen Nebenwirkungen über die vier Beobachtungszeiträume hinweg (Zeitpunkt bis 3 Mo. nach Therapie, > 3 Mo. - 2 Jahre nach Therapie, > 2 Jahre nach Therapie, aktuelle Untersuchung) wurde sich nur auf jene Nebenwirkungen fokussiert, bei denen eine ausreichende Fallzahl vorhanden war.

Am bedeutsamsten waren im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt bis zu 3 Monate nach Therapie die Nebenwirkungen vermehrter Stuhl drang (27,7%) sowie Symptome einer Proktitis (15,9%), während alle anderen gastrointestinalen Nebenwirkungen eher von untergeordneter Bedeutung waren (siehe Tabelle 27).

In der Gruppe A kam es über den Betrachtungsverlauf der vier Zeitpunkte zu einer Senkung der Häufigkeit von Symptomen einer Proktitis, wobei diese erst gegen Ende des

Betrachtungszeitraums anteilmäßig abnahm (13,8% vs. 2,6%). Auch die Nebenwirkung eines vermehrten Stuhldrangs reduzierte sich stetig (18,5% vs. 2,6%). Vergleiche Tabelle 24.

Tabelle 24: Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen gemäß des CTC-Manual des National Cancer Institut (1999) und der RTOG/EORTC in der Untersuchungsgruppe A zu den vier Beobachtungszeitpunkten												
Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der Nebenwirkungen											
	bis 3 Mo. nach Therapie			> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie			> 2 Jahre nach Therapie			zuletzt (im Median nach 66 Monaten)		
	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%
Diarrhoe	0	58	89,2	0	66	100	0	48	100	0	39	100
	1-4	7	10,8	1-4	-	-	1-4	-	-	1-4	-	-
	1	6	9,2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	2	1	1,5	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Flatulenz	0	64	98,5	0	65	98,5	0	48	100	0	39	100
	1	1	1,5	1	1	1,5	1	-	-	1	-	-
Obstipation	0	64	98,5	0	66	100	0	48	100	0	39	100
	1	1	1,5	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Symptome einer Proktitis	0	56	86,2	0	57	86,4	0	42	87,4	0	38	97,4
	1-4	9	13,8	1-4	9	13,8	1-4	6	12,5	1-4	1	2,6
	1	5	7,6	1	4	6,1	1	3	6,3	1	1	2,6
	2	4	6,2	2	3	4,5	2	-	-	2	-	-
	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-
	4	-	-	4	**2	3,0	4	**3	6,3	4	*/**	*/**
Rektaler Blutabgang	0	63	97,0	0	65	98,5	0	48	100	0	39	100
	1-4	2	3,1	1-4	1	1,5	1-4	-	-	1-4	-	-
	1	1	1,5	1	1	1,5	1	-	-	1	-	-
	2	1	1,5	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Rektal-Schmerzen	0	61	93,8	0	66	100	0	48	100	0	39	100
	1	4	6,2	1	-	-	1	-	-	1	-	-
verm. Stuhldrang	0	53	81,5	0	64	97,0	0	47	97,9	0	38	97,4
	1-4	12	18,5	1-4	2	3,0	1-4	1	2,1	1-4	1	2,6
	1	10	15,5	1	2	3,0	1	1	2,1	1	1	2,6
	2	1	1,5	2	-	-	2	-	-	2	-	-
	3	1	1,5	3	-	-	3	-	-	3	-	-
Stuhlinkontinenz	0	62	95,4	0	61	92,4	0	47	97,9	0	39	100
	1-4	3	4,6	1-4	5	7,6	1-4	1	2,1	1-4	-	-
	1	3	4,6	1	4	6,1	1	1	2,1	1	-	-
	2	-	-	2	1	1,5	2	-	-	2	-	-
Fistel	0	65	100	0	63	95,5	0	44	91,6	0	39	100
	1-4	-	-	1-4	3	4,5	1-4	4	8,3	1-4	-	-
	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-
	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-
	4	-	-	4	3	4,5	4	4	8,3	4	*	*

* = Patienten wollten sich am Telefon nicht äußern oder wurden nicht erreicht. Es ist davon auszugehen, dass diese Patienten im Median nach 66 Monaten weiter unter einer Grad 4 Nebenwirkung leiden.

** = Zwei dieser Patienten litten unter einer Kombination aus schwersten urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen. Aus diesem Grund sind diese Patienten bei den Nebenwirkungen Dysurie, Symptome einer Proktitis und Fistel als Grad 4 Nebenwirkung aufgeführt (siehe auch Tabelle 19).

SNw: Schweregrad der Nebenwirkung. Nicht aufgeführte Grade kamen auch nicht vor.

In der Gruppe B sowie der Gruppe C reduzierten sich die Nebenwirkungen des vermehrten Stuhldrangs und der Symptome einer Proktitis ebenfalls. Auf die Kommentierung der anderen

Nebenwirkungen muss jedoch verzichtet werden, da für eine valide statistische Begründung die Fallzahlen zu gering sind (vgl. Tabellen 25 und 26).

Auch auf eine Signifikanzprüfung innerhalb der jeweiligen Gruppen A bis C hinsichtlich des Schweregrades der Nebenwirkungen und deren Veränderung über den 4-Zeitpunkte-Beobachtungszeitraum muss mangels ausreichender Datenmenge verzichtet werden. Es zeigt sich jedoch eine deutliche Abnahme der Intensität der Schweregrade neu auftretender Nebenwirkungen mit zunehmender Beobachtungsdauer (vgl. Tabellen 24-26). Eine Zusammenschau aller gastrointestinalen Nebenwirkungen des Gesamtkollektivs zeigt Tabelle 27.

Tabelle 25: Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen gemäß des CTC-Manual des National Cancer Institut (1999) und der RTOG/EORTC in der Untersuchungsgruppe B zu den vier Beobachtungszeitpunkten												
Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der Nebenwirkungen											
	bis 3 Mo. nach Therapie			> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie			> 2 Jahre nach Therapie			zuletzt (im Median nach 78 Monaten)		
	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%
Diarrhoe	0	50	89,2	0	54	98,2	0	46	100	0	38	100
	1-4	6	10,7	1-4	1	1,8	1-4	-	-	1-4	-	-
	1	3	5,4	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	2	3	5,4	2	1	1,8	2	-	-	2	-	-
Flatulenz	0	51	91,1	0	55	100	0	46	100	0	38	100
	1	5	8,9	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Obstipation	0	55	98,2	0	55	100	0	46	100	0	38	-
	1	1	1,8	1	-	-	1	-	-	1	-	-
Symptome einer Proktitis	0	48	85,7	0	54	98,2	0	45	97,8	0	38	100
	1-4	8	14,3	1-4	1	1,8	1-4	1	2,2	1-4	-	-
	1	5	8,9	1	1	1,8	1	1	2,2	1	-	-
	2	3	5,4	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Rektal-Schmerzen	0	50	89,3	0	53	96,4	0	46	100	0	38	100
	1-4	6	10,7	1-4	2	3,6	1-4	-	-	1-4	-	-
	1	4	7,1	1	1	1,8	1	-	-	1	-	-
	2	2	3,6	2	1	1,8	2	-	-	2	-	-
vermehrter Stuhldrang	0	45	80,4	0	51	92,7	0	45	97,8	0	37	97,4
	1	11	19,6	1	4	7,3	1	1	2,2	1	1	2,6
Stuhlinkontinenz	0	55	98,2	0	54	98,2	0	46	100	0	38	100
	1	1	1,8	1	1	1,8	1	-	-	1	-	-
Fistel	0	56	100	0	55	100	0	44	95,5	0	36	94,8
	1-4	-	-	1-4	-	-	1-4	2	4,5	1-4	2	5,2
	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-
	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-
	4	-	-	4	-	-	4	2	4,5	4	2	5,2

SNw: Schweregrad der Nebenwirkung. Nicht aufgeführte Grade kamen auch nicht vor.

Tabelle 26: Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen gemäß des CTC-Manual des National Cancer Institut (1999) und der RTOG/EORTC in der **Untersuchungsgruppe C** zu den vier Beobachtungszeitpunkten

Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der Nebenwirkungen											
	bis 3 Mo. nach Therapie			> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie			> 2 Jahre nach Therapie			zuletzt (im Median nach 41 Monaten)		
	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%
Diarrhoe	0	275	91,4	0	290	98,0	0	222	99,6	0	253	100
	1-4	26	8,6	1-4	6	2,0	1-4	1	0,4	1-4	-	-
	1	20	6,6	1	6	2,0	1	1	0,4	1	-	-
	2	6	2,0	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Flatulenz	0	289	96,0	0	292	98,6	0	220	98,7	0	253	100
	1	12	4,0	1	4	1,4	1	3	1,3	1	-	-
Obstipation	0	295	98,0	0	294	99,3	0	223	100	0	253	100
	1	6	2,0	1	2	0,7	1	-	-	1	-	-
Symptome einer Proktitis	0	251	83,4	0	286	96,6	0	219	98,2	0	251	99,2
	1-4	50	16,6	1-4	10	3,4	1-4	4	1,8	1-4	2	0,8
	1	39	13,0	1	7	2,4	1	3	1,3	1	2	0,8
	2	10	3,3	2	3	1,0	2	1	0,5	2	-	-
Rektaler Blutabgang	0	297	98,7	0	295	99,7	0	222	99,6	0	253	100
	1	4	1,3	1	1	0,3	1	1	0,4	1	-	-
	1-4	28	9,3	1-4	7	2,4	1-4	1	0,4	1-4	1	0,4
	1	25	8,3	1	7	2,4	1	1	0,4	1	1	0,4
vermehrter Stuhldrang	0	207	68,8	0	268	90,5	0	217	97,3	0	248	98,0
	1-4	94	31,2	1-4	28	9,5	1-4	6	2,7	1-4	5	2,0
	1	88	29,2	1	28	9,5	1	6	2,7	1	5	2,0
	2	6	2,0	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Stuhlinkontinenz	0	292	97,0	0	288	97,3	0	219	98,2	0	249	98,4
	1-4	9	3,0	1-4	8	2,7	1-4	4	1,8	1-4	4	1,6
	1	8	2,7	1	7	2,4	1	3	1,3	1	4	1,6
	2	1	0,3	2	1	0,3	2	1	0,4	2	-	-
Fistel	0	301	100	0	296	100	0	222	99,6	0	252	99,6
	1-4	-	-	1-4	-	-	1-4	1	0,4	1-4	1	0,4
	1	-	-	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	2	-	-	2	-	-	2	-	-	2	-	-
	3	-	-	3	-	-	3	-	-	3	-	-
4	-	-	4	-	-	4	1	0,4	4	1	0,4	

SNw: Schweregrad der Nebenwirkung. Nicht aufgeführte Grade kamen auch nicht vor.

Tabelle 27: Häufigkeit von gastrointestinalen Nebenwirkungen des Grades 1-4 im Gesamtkollektiv (Gruppe A+B+C) in Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt.								
Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der Nebenwirkungen							
	bis 3 Monate nach Therapie (n=422)		> 3 Mo. bis 2 J. nach Therapie (n=417)		> 2 Jahre nach Therapie (n=316)		zuletzt (im Median nach 44 Monaten) (n=330)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Gesamtkollektiv								
Diarrhoe	39	9,2	7	1,7	1	0,3	-	-
Flatulenz	18	4,3	5	1,2	3	0,9	-	-
Obstipation	8	1,9	2	0,5	-	-	-	-
Proktitis-Symptome	67	15,9	20	4,8	11	3,5	3	0,9
Rektaler Blutabgang	6	1,4	2	0,5	1	0,3	-	-
Rektal-Schmerzen	38	9,0	9	2,2	1	0,3	1	0,3
vermehrter Stuhldrang	117	27,7	34	8,2	8	2,5	7	1,6
Stuhlinkontinenz	13	3,1	14	3,4	5	1,6	4	1,2
Fistel	-	-	3	0,7	7	2,2	*(7)	*(2,1)

* = Patienten wollten sich teilweise am Telefon nicht äußern oder wurden nicht erreicht. Es ist davon auszugehen, dass die Patienten teilweise weiter unter einer Grad 4 Nebenwirkung leiden (siehe auch Tabelle 24).

Es wurde analysiert, wie hoch das Risiko für eine Nebenwirkung leichter bis schwerer Grade (1-4) für gastrointestinale Nebenwirkungen war. Dabei wurde eine Grad 1-Nebenwirkung dann als gegeben betrachtet, wenn der Patient bei mindestens einer der neun untersuchten Strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen (Diarrhoe, Flatulenz, Obstipation, Symptome einer Proktitis, rektaler Blutabgang, Rektal-Schmerzen, vermehrter Stuhldrang, Stuhlinkontinenz, Fistel) eine Nebenwirkung ersten Grades erlitten hatte. Analog wurde für die Grad 2- bis Grad 4-Nebenwirkungen vorgegangen. Patienten, die bei keiner der 9 strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen eine Grad 1 bis Grad 4 Nebenwirkung entwickelten, wurden als Grad 0 klassifiziert. Aus der Tabelle 28 kann demnach folgende Information entnommen werden.

Innerhalb des Zeitraums bis zu 3 Monaten nach Therapie bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 46,3%, zumindest unter einer von 9 untersuchten gastrointestinalen Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Die entsprechenden Risiken für die Patienten der Gruppe B (54,4%) und C (62,1%) lagen höher. Hinsichtlich des Risikos für das Erleiden mindestens einer schweren Nebenwirkung des Grad 3-4 lagen die Prozentsätze hingegen bei 1,5% in der Gruppe A, während in der Gruppe B kein Patient (0%) eine solche Nebenwirkung aufwies und der Anteil in der Gruppe C nur bei 0,3% lag. Die prozentualen Unterschiede zwischen den Gruppen für das Risiko auf Nebenwirkungen waren statistisch signifikant (χ^2 : $p = 0,05$).

Innerhalb des Zeitraums zwischen 3 Monaten bis zu 2 Jahren nach Therapie bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 25,4%, zumindest unter einer von 9 untersuchten gastrointestinalen Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Die entsprechenden Risiken für die

Patienten der Gruppe B (12,3%) und C (19,6%) lagen niedriger. Hinsichtlich des Risikos für das Erleiden mindestens einer schweren Nebenwirkung (Grad 3-4) lag der Prozentsatz in der Gruppe A mit 4,5% erneut am höchsten, während das Risiko in der Gruppe B und C bei 0% lag. Eine Signifikanzprüfung wurde wegen der starken Zersplitterung des Datensatzes nicht vorgenommen. (Chi²-Test nicht durchführbar, da zu viele Zellen weniger als 5 Fälle aufwiesen). Innerhalb des Zeitraums von mehr als 2 Jahren nach Therapie bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 13,4%, zumindest unter einer von 9 untersuchten gastrointestinalen Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Die entsprechenden Risiken für die Patienten der Gruppe B (7%) und C (6,3%) lagen dafür niedriger. Hinsichtlich des Risikos für das Erleiden mindestens einer schweren gastrointestinalen Nebenwirkung (Grad 3-4) lagen die Prozentsätze in der Gruppe A (6,0%) und der Gruppe B (3,5%) erneut am höchsten und in der Gruppe C (0,3%) am niedrigsten. Eine Signifikanzprüfung konnte wegen der starken Zersplitterung des Datensatzes nicht vorgenommen werden. (Chi²-Test nicht durchführbar, da zu viele Zellen weniger als 5 Fälle aufwiesen).

Innerhalb des Zeitraums bis zur aktuellen bzw. letzten Untersuchung bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 9%, zumindest unter einer von 9 untersuchten gastrointestinalen Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Die entsprechenden Risiken für die Patienten der Gruppe B (5,3%) und jene für die Patienten der Gruppe C (4,3%) lagen niedriger als in Gruppe A. Hinsichtlich des Risikos für das Erleiden mindestens einer schweren Nebenwirkung (Grad 3-4) lagen die Prozentsätze der Gruppe C bei 0,3%, in der Gruppe B bei 3,5% (das Risiko für Gruppe A wurde mit 6,0% angenommen, da einige Patienten ihre Aussage verweigerten oder nicht mehr erreichbar waren). Eine Signifikanzprüfung konnte wegen der starken Zersplitterung des Datensatzes leider nicht vorgenommen werden. (Chi²-Test nicht durchführbar, da zu viele Zellen weniger als 5 Fälle aufwiesen). Die Tabelle 28 zeigt die entsprechenden Daten im Detail. Die Abbildung 17 verdeutlicht noch einmal das geringere Risiko der Gruppe C für eine schwere gastrointestinale Nebenwirkung im Gruppenvergleich.

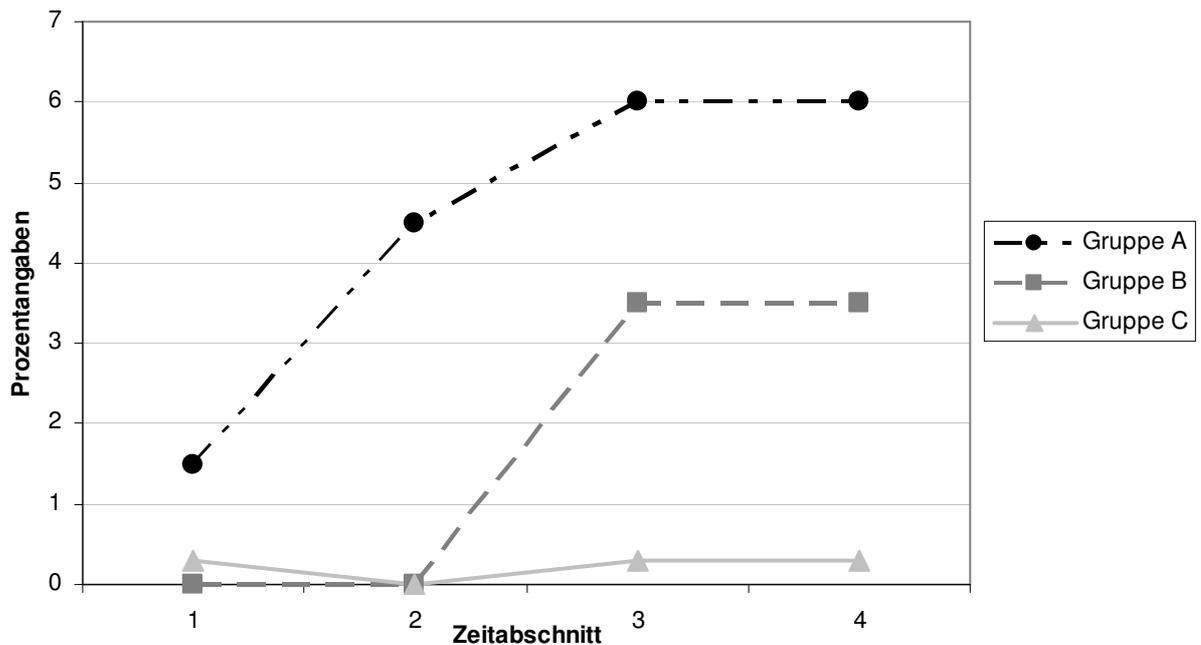


Abbildung 17: Risiken für gastrointestinale Grad 3-4 Nebenwirkungen. Zeitpunkte: 1= innerhalb der ersten drei Monate; 2= zwischen drei Monaten und zwei Jahren; 3= nach mehr als zwei Jahren; 4 = zuletzt, also ca. nach vier Jahren

Tabelle 28: Risiko für eine strahlentherapiebedingte gastrointestinale Grad 1- bis Grad 4- Nebenwirkung in den Untersuchungsgruppen A bis C in den vier Beobachtungszeiträumen

bis 3 Monate nach Therapie										
Gruppe	Grad der gastrointestinalen Nebenwirkung									
	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A	36	53,7	24	35,8	6	9,0	1	1,5	-	-
B	26	45,6	23	40,4	8	14,0	-	-	-	-
C	114	37,9	163	54,2	23	7,6	1	0,3	-	-
>3 Monate bis 2 Jahre nach Therapie										
A	50	74,6	11	16,4	3	4,5	-	-	3	4,5
B	50	87,7	5	8,8	2	3,4	-	-	-	-
C	242	80,4	56	18,6	3	1,0	-	-	-	-
> 2 Jahre nach Therapie										
A	58	86,6	5	7,5	-	-	-	-	4	6,0
B	53	93,0	2	3,4	-	-	-	-	2	3,5
C	282	93,7	16	5,3	2	0,7	-	-	1	0,3
letzte bzw. aktuelle Untersuchung (im Median bei Gruppe A nach 66 Monaten, Gruppe B nach 78 Monaten, Gruppe C nach 41 Monaten)										
A	61	91,0	2	3,0	-	-	-	-	*(4)	*(6,0)
B	54	94,6	1	1,8	-	-	-	-	2	3,5
C	288	95,7	12	4,0	-	-	-	-	1	0,3

* = Patienten wollten sich am Telefon nicht äußern oder wurden nicht erreicht. Es ist davon auszugehen, dass diese vier Patienten im Median nach 66 Monaten weiter unter einer Grad 4 Nebenwirkung leiden.

Gruppe A (n=67); Gruppe B (n=57); Gruppe C (n=301)

3.6.3. Analyse weiterer Nebenwirkungen

Die sonstigen Nebenwirkungen Pruritus, Teleangiektasie und strahlentherapiebedingte Schmerzen traten im Gesamtkollektiv nicht auf und wurden deshalb auch nicht ausgewertet.

Im Gesamtkollektiv dominierte (als nicht gastrointestinale oder urogenitale Nebenwirkung) im Zeitraum bis 3 Monate nach Therapie die erektile Dysfunktion (46,1%), die im weiteren Verlauf an Häufigkeit noch zunahm und bei der Nachuntersuchung in 53,3% der Fälle vorhanden war. Auch Libidoverlust war eine bedeutsame Nebenwirkung, jedoch basiert hier die Auswertung auf sehr wenigen Patienten, bei denen überhaupt eine Angabe über ein Fehlen oder Vorliegen dieser Nebenwirkung eruiert werden konnte. Dies ist auch Ursache dafür, dass prozentuale Anteile dieser Nebenwirkungen sehr hoch ausfallen. Sie beruhen auf einer Gruppe von weniger als 10 Patienten mit entsprechenden Angaben. Die anderen nicht gastrointestinalen oder urogenitalen Nebenwirkungen waren selten vorhanden bzw. waren mit so wenigen Fällen vertreten, dass eine valide statistische Aussage nicht getroffen werden kann (vgl. Tabellen 29-31).

Dieser Aspekt gilt insbesondere auch für Aussagen über Veränderungen des Schweregrades der Nebenwirkungen. Tendenziell und unter Vorbehalt auf zum Teil sehr geringe Fallzahlen kann jedoch für alle drei Behandlungsgruppen eine entsprechende Reduktion der Schweregrade der sonstigen Nebenwirkungen mit Ausnahme der erektilen Dysfunktion festgestellt werden.

Tabelle 29: Häufigkeit von sonstigen Nebenwirkungen gemäß des CTC-Manual des National Cancer Institut (1999) und der RTOG/EORTC in der **Untersuchungsgruppe A** zu den vier Beobachtungszeitpunkten

Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der Nebenwirkungen											
	bis 3 Monate nach Therapie			> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie			> 2 Jahre nach Therapie			zuletzt (im Median nach 66 Monaten)		
	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%
Erythem	0	61	93,9	0	64	97,0	0	48	100	0	39	100
	1-4	4	6,1	1-4	2	3,0	1-4	-	-	1-4	-	-
	1	1	1,5	1	1	1,5	1	-	-	1	-	-
	2	3	4,6	2	1	1,5	2	-	-	2	-	-
Hyperpigmentierung	0	64	98,5	0	65	98,5	0	48	100	0	39	100
	1	1	1,5	1	1	1,5	1	-	-	1	-	-
Unterbauchschmerzen	0	63	96,9	0	65	98,5	0	47	97,9	0	39	100
	1	2	3,1	1	1	1,5	1	1	2,1	1	-	-
erektile Dysfunktion	0	11	64,8	0	11	52,4	0	12	66,7	0	12	66,7
	1-4	6	35,2	1-4	10	47,6	1-4	6	33,3	1-4	6	33,3
	1	3	17,6	1	2	9,5	1	1	5,6	1	1	5,6
	2	-	-	2	3	14,3	2	2	11,0	2	3	16,7
	3	3	17,6	3	5	23,8	3	3	16,7	3	2	11,0
Libidoverlust	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	32	97,0
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	1	3,0
Schwäche/ Abgeschlagenheit	0	60	92,3	0	65	98,5	0	48	100	0	39	100
	1-4	5	7,7	1-4	1	1,5	1-4	-	-	1-4	-	-
	1	3	4,6	1	1	1,5	1	-	-	1	-	-
	2	2	3,1	2	-	-	2	-	-	2	-	-

SNw: Schweregrad der Nebenwirkung. Nicht aufgeführte Grade kamen auch nicht vor.

Tabelle 30: Häufigkeit von sonstigen Nebenwirkungen gemäß des CTC-Manual des National Cancer Institut (1999) und der RTOG/EORTC in der **Untersuchungsgruppe B** zu den vier Beobachtungszeitpunkten

Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der sonstigen Nebenwirkungen											
	bis 3 Monate nach Therapie			> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie			> 2 Jahre nach Therapie			zuletzt (im Median nach 78 Monaten)		
	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%
Erythem	0	49	87,5	0	53	96,4	0	45	97,8	0	37	97,4
	1-4	7	12,5	1-4	2	3,6	1-4	1	2,2	1-4	1	2,6
	1	4	7,1	1	1	1,8	1	-	-	1	-	-
	2	3	5,4	2	1	1,8	2	1	2,2	2	1	2,6
Hyperpigmentierung	0	53	94,6	0	54	98,2	0	46	100	0	38	100
	1	3	5,4	1	1	1,8	1	-	-	1	-	-
Unterbauchschmerzen	0	53	94,6	0	52	94,5	0	45	97,8	0	38	100
	1-4	3	5,4	1-4	3	5,5	1-4	1	2,2	1-4	-	-
	1	3	5,4	1	2	3,6	1	1	2,2	1	-	-
	2	-	-	2	1	1,8	2	-	-	2	-	-
erektile Dysfunktion	0	13	76,5	0	13	65,0	0	11	64,6	0	8	61,5
	1-4	4	23,5	1-4	7	35,0	1-4	6	35,3	1-4	5	38,5
	1	4	23,5	1	4	20,0	1	2	11,8	1	1	7,7
	2	-	-	2	3	15,0	2	2	11,8	2	2	15,4
	3	-	-	3	-	-	3	2	11,8	3	2	15,4
Neurologische Störungen	0	54	96,4	0	55	100	0	46	100	0	38	100
	1	1	1,8	1	-	-	1	-	-	1	-	-
	2	1	1,8	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Schwäche/ Abgeschlagenheit	0	51	91,1	0	55	100	0	46	100	0	38	100
	1	5	8,9	1	-	-	1	-	-	1	-	-

SNw: Schweregrad der Nebenwirkung. Nicht aufgeführte Grade kamen auch nicht vor.

Tabelle 31: Häufigkeit von sonstigen Nebenwirkungen gemäß des CTC-Manual des National Cancer Institut (1999) und der RTOG/EORTC in der **Untersuchungsgruppe C** zu den vier Beobachtungszeitpunkten

Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der sonstigen Nebenwirkungen											
	bis 3 Monate nach Therapie			> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie			> 2 Jahre nach Therapie			zuletzt (im Median nach 41 Monaten)		
	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%	SNw	n	%
Erythem	0	233	77,4	0	287	97,0	0	223	100	0	252	99,6
	1-4	68	22,6	1-4	9	3,0	1-4	-	-	1-4	1	0,4
	1	49	16,3	1	9	3,0	1	-	-	1	1	0,4
	2	18	6,0	2	-	-	2	-	-	2	-	-
	3	1	0,3	3	-	-	3	-	-	3	-	-
Hyperpigmentierung	0	293	97,3	0	289	97,6	0	178	99,4	0	252	99,6
	1-4	8	2,7	1-4	7	2,4	1-4	1	0,6	1-4	1	0,4
	1	5	1,7	1	7	2,4	1	1	0,6	1	1	0,4
	2	3	1,0	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Unterbauchschmerzen	0	280	93,0	0	291	98,3	0	223	100	0	253	100
	1	19	6,3	1	5	1,7	1	-	-	1	-	-
	2	2	0,7	2	-	-	2	-	-	2	-	-
erektiler Dysfunktion	0	113	51,4	0	92	39,8	0	71	39,4	0	94	44,1
	1-3	107	48,6	1-3	139	60,2	1-3	109	60,6	1-3	119	55,9
	1	50	22,7	1	56	24,2	1	42	23,4	1	46	21,6
	2	31	14,1	2	48	20,8	2	33	18,3	2	39	18,3
	3	26	11,8	3	35	15,2	3	34	18,9	3	34	16,0
Libidoverlust	0	1	14,3	0	1	20,0	0	-	-	0	137	98,6
	1	3	42,9	1	1	20,0	1	-	-	1	-	-
	2	3	42,9	2	-	-	2	-	-	2	-	-
	3	-	-	3	3	60,0	3	2	100	3	2	1,4
Neurologische Störungen	0	282	93,7	0	293	99,0	0	223	100	0	253	100
	1-4	19	6,3	1-4	3	1,0	1-4	-	-	1-4	-	-
	1	18	6,0	1	3	1,0	1	-	-	1	-	-
	2	1	0,3	2	-	-	2	-	-	2	-	-
Schwäche/ Abgeschlagenheit	0	277	92,0	0	295	99,7	0	223	100	0	253	100
	1-4	24	8,0	1-4	1	0,3	1-4	-	-	1-4	-	-
	1	21	7,0	1	1	0,3	1	-	-	1	-	-
2	3	1,0	2	-	-	2	-	-	2	-	-	

SNw: Schweregrad der Nebenwirkung. Nicht aufgeführte Grade kamen auch nicht vor.

Tabelle 32: Häufigkeit von sonstigen Nebenwirkungen des Grades 1-4 im **Gesamtkollektiv** (Gruppe A+B+C) in Abhängigkeit vom Erhebungszeitpunkt.

Nebenwirkung	Zeitpunkte der Erhebung der sonstigen Nebenwirkungen							
	bis 3 Monate nach Therapie (n=422)		> 3 Mo. - 2 J. nach Therapie (n=417)		> 2 Jahre nach Therapie (n=316)		zuletzt (im Median nach 44 Monaten) (n=330)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Erythem	79	18,7	13	3,1	1	0,3	2	0,6
Hyperpigmentierung	12	2,8	9	2,2	1	0,4	1	0,3
Unterbauchschmerzen	26	6,2	9	2,2	2	0,6	-	-
erektiler Dysfunktion	117	46,1	156	57,4	121	56,3	130	53,3
Libidoverlust	6	85,7	5	83,3	3	100	3	1,5
Neurolog. Störungen	21	5,0	3	0,7	-	-	-	-
Schwäche, Abgeschl.	34	8,1	2	0,5	-	-	-	-

Die befragte Patientenzahl für die Nebenwirkungen erektiler Dysfunktion und Libidoverlust ist unterschiedlich und entspricht NICHT den oben genannten Gruppenmengen „n“ zu den jeweiligen Zeitabschnitten.

Es wurde analysiert, wie hoch das Risiko für nicht gastrointestinale bzw. nicht urogenitale Nebenwirkungen (sogenannte sonstige Nebenwirkungen) ersten bis vierten Grades war. Dabei wurde eine Grad 1-Nebenwirkung dann als gegeben betrachtet, wenn der Patient bei mindestens einer der sieben untersuchten strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen (Erythem, Hyperpigmentierung, Unterbauchschmerzen, erektile Dysfunktion, Libidoverlust, neurologische Störungen, Schwäche/Abgeschlagenheit) eine Grad 1-Nebenwirkung erlitten hatte. Analog wurde für die Grad 2- bis Grad 4-Nebenwirkungen vorgegangen. Patienten, die bei keiner der sieben strahlentherapiebedingten sonstigen Nebenwirkungen eine Grad 1- bis Grad 4-Nebenwirkung entwickelten, wurden als Grad 0 klassifiziert. Für die strahlentherapiebedingten Nebenwirkungen Libidoverlust und erektile Dysfunktion wurde jedoch diese Bewertung (im Gegensatz zu den vorherigen Berechnungen) nicht vorgenommen, weil diese beiden Nebenwirkungen erst in der Gruppe C am effektivsten erhoben worden waren und somit diese Nebenwirkungen in den Gruppen A und B unterrepräsentiert sind. Aus der Tabelle 37 kann folgendes entnommen werden.

Innerhalb des Zeitraums bis zu 3 Monaten nach Therapie bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 15%, zumindest unter einer von den sieben untersuchten sonstigen Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Die entsprechenden Risiken für die Patienten der Gruppe B (31,6%) und C (38,2%) lagen höher. Hinsichtlich des Risikos für das Erleiden mindestens einer schweren Nebenwirkung des Grad 3-4 lagen die Prozentsätze hingegen bei 0% in der Gruppe A und B, während ein Patient (0,3%) in Gruppe C betroffen war (Hautulcus 3. Grades). Eine Signifikanzprüfung konnte wegen der starken Zersplitterung des Datensatzes leider nicht vorgenommen werden. (Chi²-Test nicht durchführbar, da zu viele Zellen weniger als 5 Fälle aufwiesen).

Innerhalb des Zeitraums zwischen 3 Monaten bis zu 2 Jahren nach Therapie bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 6%, zumindest unter einer von den sieben untersuchten sonstigen Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Die entsprechenden Risiken für die Patienten der Gruppe B (10,5%) und C (8%) lagen ähnlich hoch. In keinem Fall kam es zu einer schweren Nebenwirkung des Grades 3-4 in diesem Zeitraum. Leider konnte auch hier aus den oben genannten Gründen keine Signifikanzprüfung durchgeführt werden.

Innerhalb des Zeitraums von mehr als 2 Jahren nach Therapie bestand für die Patienten der Gruppe A ein Risiko von 1,5%, zumindest unter einer von den sieben untersuchten sonstigen Nebenwirkungen des Grades 1-4 zu leiden. Die entsprechenden Risiken für die Patienten der Gruppe B (3,6%) und C (0,3%) lagen ähnlich niedrig. Schwere Nebenwirkungen der Grade 3-4

traten in keiner Gruppe auf. Auch hier musste die Signifikanzprüfung aus technischen Gründen entfallen (Chi²-Test nicht durchführbar, da zu viele Zellen weniger als 5 Fälle aufwiesen).

Innerhalb des Zeitraums bis zur aktuellen bzw. letzten Untersuchung wies kein Patienten der Gruppe A eine Nebenwirkung des Grades 1-4 auf. Lediglich in der Gruppe B (1,8%) und C (0,7%) lagen Nebenwirkungen der Grade 1 bzw. 2 vor. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3-4) kamen in keiner der drei Gruppen vor (Chi²-Test nicht durchführbar, da zu viele Zellen weniger als 5 Fälle aufwiesen). Die Einzelheiten zeigt Tabelle 33.

Tabelle 33: Risiko für eine strahlentherapiebedingte sonstige Grad 1- bis Grad 4-Nebenwirkung in den Untersuchungsgruppen A bis C in den vier Beobachtungszeiträumen										
bis 3 Monate nach Therapie										
Gruppe	Grad der sonstigen Nebenwirkung									
	Grad 0		Grad 1		Grad 2		Grad 3		Grad 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
A	57	85,0	5	7,5	5	7,5	-	-	-	-
B	39	68,4	14	24,6	4	7,0	-	-	-	-
C	184	61,1	92	30,6	22	7,3	1	0,3	-	-
>3 Monate bis 2 Jahre nach Therapie										
A	63	94,0	3	4,5	1	1,5	-	-	-	-
B	51	89,5	4	7,0	2	3,5	-	-	-	-
C	274	91,0	26	8,7	1	0,3	-	-	-	-
> 2 Jahre nach Therapie										
A	66	98,5	1	1,5	-	-	-	-	-	-
B	55	96,4	1	1,8	1	1,8	-	-	-	-
C	300	99,7	1	0,3	-	-	-	-	-	-
letzte bzw. aktuelle Untersuchung (im Median bei Gruppe A nach 66 Monaten, Gruppe B nach 78 Monaten, Gruppe C nach 41 Monaten)										
A	66	100	-	-	-	-	-	-	-	-
B	56	98,2	-	-	1	1,8	-	-	-	-
C	299	99,3	2	0,7	-	-	-	-	-	-

Gruppe A (n=67); Gruppe B (n=57); Gruppe C (n=301). Erektile Dysfunktion und Libidoverlust wurden in dieser Tabelle nicht berücksichtigt.

4. Diskussion

Diese Studie vergleicht die Ergebnisse therapiebedingter Toxizitäten unter drei Modifikationen eines kombinierten strahlentherapeutischen Behandlungsverfahrens, bei Patienten mit einem lokal begrenzten Adenokarzinom der Prostata.

4.1. Datenerhebung

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung von Daten, die aus Krankenunterlagen der Klinik für Strahlentherapie der Universitätsklinik Charité ab Ende 1992 stammen und einen Zeitraum von 8,5 Jahren bis zum Februar 2001 umfassen. Eine strikte Einteilung von Prostatakarzinompatienten in Behandlungsgruppen mit jeweils homogenem, quasi typischen und individuellen Therapieregime ist mit den zur Verfügung stehenden Daten nicht möglich gewesen. Die auszuwertenden Gruppengrößen wären trotz einer insgesamt großen Patientenzahl zu gering und zu inhomogen ausgefallen. Dies liegt unter anderem daran, dass es sich hierbei um eine retrospektive Studie handelt. Die Patienten-Gruppen wurden nach den Änderungen des Therapieregimes gebildet und eine Randomisierung, wie in prospektiven Studien, fand nicht statt. Die Patientenauswahl wurde anhand definierter Grundvoraussetzungen durchgeführt. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem Adenokarzinom T3 pN0 M0 G1-3 oder Hochrisikopatienten im Stadium T1-2 pN0 M0 G1-3.

Der Umstand, dass eine Mischung von Patienten in unterschiedlichen Tumorstadien (wenn auch ohne Vorliegen von Lymphknoten- oder Fernmetastasen) vorlag, führte zu einer Ungleichverteilung der klinischen Risikogruppen der untersuchten Patienten. Gerade in den Anfangsjahren wurden die Tumorstadien häufig nicht nach heutigen Standards dokumentiert. Bei 77 Patienten liegt keine Gleason-Einteilung vor und bei 37 Patienten mit einem T2-Tumor wurde dieser nicht weiter in die Untergruppen T2_{a-c} spezifiziert. Dies führte dazu, dass eine gängige Risikogruppeneinteilung wie die nach dem Fox Chase Center Score oder dem MD Anderson Cancer Center Score nicht möglich war. Somit wurde in der vorliegenden Arbeit auf den in der Charité entwickelten Score zur Risikoeinschätzung der Prostatakarzinompatienten nach Müller (1997) zurückgegriffen. Hierdurch war eine Zuordnung beinahe aller Patienten möglich. Wie aus den Studienresultaten erkennbar ist, waren nach diesem Risikoscore die drei Untersuchungsgruppen A bis C signifikant unterschiedlich. Patienten der Gruppe A hatten deutlich häufiger eine high-risk-Erkrankung (59,7%) als Patienten, die der Gruppe B (38,6%) und C (39,2%) angehörten. Vergleicht man die Häufigkeitsverteilung von T1(a-c), T2(a-c) und

T3(a-b)-Tumoren, so findet sich ein signifikanter Häufigkeitsunterschied zwischen den drei zu betrachtenden Gruppen. Es lässt sich aus den Ergebnissen unschwer erkennen, dass Patienten der zeitlich am längsten zurückliegenden Behandlungsgruppe A häufiger T3(a-b)-Tumoren aufwiesen als Patienten der Gruppen B und C (73,2% vs. 59,7% vs. 52,5%).

Bei einer Folgestudie wäre künftig darauf zu achten das Risikoprofil nach internationalen Standards zu erheben (Fox Chase Center Score oder dem MD Anderson Cancer Center Score) und bei den Gruppen möglichst gleich verteilt zu halten, um eine Verschiebung der Ausgangslage zu lasten einer der zu untersuchenden Untergruppen zu vermeiden. In dieser Arbeit gelang die Herstellung einer Vergleichbarkeit der Gruppen nur für den Gleason-Score, das Helpap-Grading und den Mostofi-Score, nicht aber für das Risikoprofil nach Müller oder das Tumorstadium.

Positiv ist zu bewerten, dass der PSA-Spiegel sich bei keiner Behandlungsgruppe (A-C) vor Beginn des jeweiligen Brachytherapieregimes signifikant unterschied. Aber auch hier fiel auf, dass die zeitlich älteste Behandlungsgruppe A mit 36,6 ng/ml den höchsten mittleren PSA-Wert zeigte, während die Patienten der Gruppe B (21,5 ng/ml) und C (20,1 ng/ml) fast gleich hohe PSA-Spiegel aufwiesen. Auch wenn der Unterschied noch nicht signifikant ausfiel, so war ein gewisser Trend zu einem höheren Risiko bei den Patienten der Behandlungsgruppe A zu erkennen.

Die Ursache für die Verzerrung der Ausgangslage bzw. des Risikoprofils vor allem für die Patienten der am längsten zurückliegenden Behandlungsgruppe A liegt wohl darin begründet, dass zum einen im damaligen Zeitabschnitt gehäuft Patienten mit einem erhöhten Risikoprofil der HDR Ir¹⁹²-Therapie zugeführt wurden. Zum anderen darf aber nicht ignoriert werden, dass aufgrund der relativ geringen Fallzahl der Prostatakarzinompatienten in dem untersuchten Zeitabschnitt (1992 bis Juli 1994) auch nur eine relativ kleine Patientenzahl überhaupt zur Verfügung stand, die retrospektiv untersucht werden konnte.

Wenn also im Rahmen der folgenden Diskussion Schlussfolgerungen gezogen werden, die sich auf Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen A bis C hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils oder des Therapieerfolgs beziehen und dazu dienen sollen, eine der drei untersuchten HDR Ir¹⁹²-Behandlungsregime zu bewerten, muss dies bedacht werden. Je kürzer der Zeitabstand der behandelten Prostatakarzinompatienten zum heutigen Betrachtungszeitpunkt ist, desto günstiger fiel deren Risikoprofil aus. Für die Verschiebung ursächlich dürfte eine deutliche Verbesserung und Intensivierung des Prostatakarzinomscreenings seit Beginn des Beobachtungszeitraums gewesen sein sowie eine größere Bereitschaft der Patienten für eine Vorsorgeuntersuchung. Zusätzlich konnte sich das Strahlentherapie-Verfahren zunehmend

etablieren und eine gewisse Zahl von Patienten wählte bewusst die kombinierte Bestrahlung anstelle eines operativen Eingriffs aus. Darauf wird im nächsten Diskussionskapitel noch näher eingegangen.

Interessant sind zudem auch die Unterschiede in den Nachbeobachtungszeiten (siehe auch Kapitel 3.1.2). Es fällt auf, dass die Gruppe B am längsten verfolgt werden konnte (im Median 78 Monate). Dies liegt unter anderem daran, dass die Patienten der Gruppe B leichter zu kontaktieren waren, als in Gruppe A (Nachbeobachtungszeit im Median 66 Monate). Im Kollektiv der Gruppe A lag die Therapie bereits sehr viele Jahre zurück. Hier stimmten sehr häufig die Kontaktdaten nicht mehr und weitere Recherchen waren vergeblich oder die Patienten waren verstorben. Das ist der Grund, warum die Gruppe B die längste Nachbeobachtungszeit aufwies.

4.2. Patientenkollektiv

Eine der ersten zu beantwortenden Fragen einer retrospektiven Studie ist es, zu belegen, ob die untersuchten Patienten sich hinsichtlich der Auswahlkriterien als repräsentativ zeigen oder ob an der Wahl der Einschlusskriterien Kritik zu üben ist.

Die 425 Prostatakarzinompatienten waren zum Zeitpunkt des Beginns der HDR Ir¹⁹²-Therapie im Mittel 66,7 Jahre alt, wobei die Patienten aus der Therapiegruppe A mit 65,8 Jahren und jene der Gruppe C mit 66,6 Jahren minimal jünger waren als die Patienten der Gruppe B (68,1 Jahre). Mit diesem Altersbereich liegen die Patienten im zu erwartenden Erkrankungsalter für ein Prostatakarzinom, denn dieser Tumor ist eine Erkrankung des alternden Mannes. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei etwas über 70 Jahren (GeKiD 2006). Die meisten Erkrankungsfälle treten erst ab dem 60. Lebensjahr auf und die Sterblichkeit steigt mit dem Alter steil an, wobei sie in der Altersgruppe der über 75jährigen den Spitzenwert erreicht (GeKiD 2006). Somit spiegelt das gewählte Patientenkollektiv die klinische Realität im Hinblick auf die Altersverteilung wider.

Die Veränderungen des Risikoprofils in den zeitlich aufeinander folgenden Therapiegruppen A bis C, die sich als Reduktion des Anteils von high-risk-Patienten (gemäß der Definition nach Müller 1997) und der Senkung der Häufigkeit von T3(a-c)-Tumoren (gemäß TNM-Klassifikation, UICC 1997) darstellt, geht auch mit einer tendenziellen Senkung der PSA-Serumkonzentration im gleichen Zeitabschnitt (von 36,6 ng/ml in Gruppe auf über 21,5 ng/ml in Gruppe B auf 20,1 ng/ml in Gruppe C) einher. Ursächlich dürften dafür die positiven Folgen

eines verbesserten Prostatakarzinom Screenings und die Etablierung des Verfahrens sein. Seit Beginn der 1990iger Jahre steigt die Inzidenz von Prostatakarzinomen weitaus stärker an als die Sterblichkeit an diesem Tumor. In der Bundesrepublik Deutschland und in den meisten europäischen Ländern liegt die Inzidenz mittlerweile 3-4mal so hoch wie die Sterblichkeit. Dies ist möglicherweise auf die Verbesserung des PSA-Screenings und verstärkte Vorsorgeuntersuchungen (digitale rektale Untersuchung, transrektale Sonographie, Laboruntersuchungen) zurückzuführen. Dadurch erhöht sich die Zahl bioptisch entdeckter, aber klinisch occulter Prostatakarzinome (Gesundheitsbericht für Deutschland 1998). In Deutschland steigt die Zahl von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom ohne Lymphknotenbefall in einem frühen Stadium (Kovacs und Wiegel 1999).

Deutlich wird gerade die Folge der Intensivierung des PSA-Screenings in der vorliegenden Arbeit anhand der sinkenden PSA-Spiegel über den Beobachtungszeitraum. Da die mittleren PSA-Werte stets über 10 ng/ml lagen und solche PSA-Werte mit einem 69%igen Risiko für das Vorhandensein eines Prostatakarzinoms verbunden sind (Aus et al. 2006), zeigen die sinkenden PSA-Spiegel in der vorliegenden Arbeit, dass nicht nur ein Prostatakarzinom früher entdeckt und behandelt wurde, sondern dass sie in immer früheren Tumorstadien diagnostiziert worden sind.

Das vorliegende Patientenkollektiv ist also in zweifacher Weise repräsentativ. Zum einen liegen die diagnostizierten Patienten im üblichen Altersbereich für die Erstmanifestation des Tumorleidens und zum zweiten verbesserte sich die Chance auf eine frühzeitige Entdeckung des Primärtumors bereits in einem früheren Tumorstadium mit dem Verlauf der Beobachtungsphase. Die untersuchte Gesamtpopulation ist demnach als zutreffendes Abbild der Entwicklung der letzten 15 Jahre anzusehen.

Es stellt sich nun die Frage, ob die gewählten Behandlungsregime für das festgestellte Tumorstadium angemessen waren. Eindeutig ist, dass definitionsgemäß nur Patienten ohne Lymphknoten- und Fernmetastasen in die retrospektive Auswertung eingeschlossen werden konnten. Nach Kovacs und Wiegel (1999) wird die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms aber kontrovers diskutiert. Eindeutig ist bisher nur, dass mit der radikalen Prostatektomie und der hochdosierten, konformalen Strahlentherapie hochwirksame Therapieformen zur Verfügung stehen (die aber nicht Bestandteil der Zielsetzung der vorliegenden Arbeit waren und auch keine entsprechend behandelten Patienten als Vergleichsgruppen für die Auswertung zur Verfügung standen). Ebenfalls unumstritten ist, dass neben der Implantation permanenter Strahlenquellen (auch diese Methode wurde in der vorliegenden Auswertung nicht untersucht) sehr wohl die kombinierte HDR-Brachytherapie mit

perkutaner Strahlentherapie nach Kovacs und Wiegel (1999) ein Bestandteil der therapeutischen und kurativen Möglichkeiten ist. Und genau dieses letztgenannte Verfahren wurde in unterschiedlichen Modifikationen bzw. zeitlich getrennten Therapiegruppen A bis C in dieser Studie untersucht.

Nach Martinez, Kovacs, Deger, Galalae und Anderen liegt die Gesamtdosis der per HDR applizierten Strahlenmenge zwischen 15-30 Gy, welche in mehreren Fraktionen appliziert wird und zusätzlich mit einer perkutanen Bestrahlung von 40-50 Gy kombiniert wird. Die drei in dieser Studie untersuchten Gruppen entsprachen den in der Literatur genannten Dosisvorgaben sowohl für die HDR-Therapie (anfänglich zweimal 10 Gy, später zweimal 9 Gy), als auch für die externe Strahlentherapie (anfänglich 5 x 2 Gy pro Woche bzw. später 5 x 1,8 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 40, 45 bzw. 50,4 Gy).

Der Vergleich der eigenen Dosisregime mit der Literatur macht nur dann einen Sinn, wenn sie mit Studien aus unterschiedlichen Zeiträumen verglichen werden können, die ebenfalls eine HDR Ir¹⁹²-Brachytherapie mit einer externen Strahlentherapie kombinierten. Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass die gewählte Dosis der HDR Ir¹⁹²-Komponente in den drei zeitlich getrennten Behandlungsgruppen A - C in etwa in dem Bereich bewegten, den auch die zeitgleiche Literatur verwendete. Am besten stimmen die HDR Ir¹⁹²-Dosierungen mit den Angaben von Borghede et al. (1997a/b) sowie Akimoto et al. (2005, 2006) überein. Andere Autoren hatten auch höhere HDR Ir¹⁹²-Gesamtdosen verwendet (z.B. Hiratsuka et al. 2004, Wahlgren et al. 2004). Die Verteilung der Dosierung der externen Bestrahlungskomponente entsprach mit Einzeldosen von 1,8-2,0 Gy jenen, die auch in den Therapiezeiträumen der 1990iger Jahre bis heute verwendet werden. Auch die dabei insgesamt applizierte Gesamtdosis liegt mit 40-50,4 Gy exakt in dem Bereich, der auch in der Vergleichsliteratur genannt wird.

Etwaige Unterschiede der Lebensqualität bzw. der Nebenwirkungsraten zwischen den eigenen Ergebnissen und jenen der Literatur beruhen demnach nicht auf erheblichen Diskrepanzen der Gesamtdosis von HDR Ir¹⁹²- oder externer Bestrahlungskomponente sondern auf der Art der Applikation dieser Dosen - vor allem auf der Modifikation der Templates, wie sie in der eigenen Studie untersucht wurden.

Tabelle 34: Vergleich der Therapieregime von HDR Ir ¹⁹² -Brachytherapien und zusätzlicher externer Strahlentherapie in klinischen Studien aus unterschiedlichen Ländern; geordnet von älteren zu aktuellen Studien					
Autor(en) und Jahr	Land	Pat.-Zahl	Unt.-periode	HDR-Therapie (Dosisschema)	externe Strahlentherapie-Dosis (Dosierungsschema, Gesamtdosis)
Borghede et al. (1997a)	Schweden	50*	1988 - 1994	10 Gy in 2 Sitzungen	2 Gy x 5 d/Woche bis zur Gesamtdosis von 50 Gy
Borghede et al. (1997b)	Schweden	54*	1988 - 1994	10-15 Gy in einer Sitzung	2 Gy x 5 d/Woche bis zur Gesamtdosis von 50 Gy
Kovacs et al. (1999)	BRD	174	1986-1996	15 Gy in 2 Sitzungen	2 Gy Fraktionen bis zu Gesamtdosis von 50 Gy
Mate et al. (1998)	USA	104	1989 - 1995	3-4 Gy in 4 Sitzungen	1,8 Gy/Tag bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy
Martinez et al. (2000)	USA	142*	1991 - 1998	5,5 Gy bis 6,0 Gy in 3 Sitzungen; 8,25 Gy bis 9,5 Gy in 2 Sitzungen	2,0 bzw. 1,8 Gy-Teildosen bis zur Gesamtdosis von 46 Gy
Kestin et al. (2000)	USA	168*	1991 - 1998	5,5 Gy bis 6,0 Gy in 3 Sitzungen; 8,25 Gy bis 9,5 Gy in 2 Sitzungen	2,0 bzw. 1,8 Gy-Teildosen bis zur Gesamtdosis von 50,4 Gy
Hiratsuka et al. (2004)	Japan	71	1999 - 2001	22 Gy in 4 Sitzungen	41,8 Gy in 19 Sitzungen
Wahlgren et al. (2004)	Schweden	93	1998 - 1999	20 Gy in 2 Sitzungen mit 10 Tagen Abstand	50 Gy in zwei Sitzungen
Demanes et al. (2005)	USA	209	1991 - 1998	5,5-6,0 in 4 Sitzungen (Ges.-Dos. 22-24 Gy)	36 Gy in 20 Sitzungen mit 2-Wo.-Abstand zur vorherigen HDR
Akimoto et al. (2005)	Japan	67*	2000 - 2004	9 Gy in 2 Sitzungen	3 Gy dreimal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 51 Gy
Akimoto et al. (2006)	Japan	13 19 68*	2000 - 2005	5 Gy in 5 Sitzungen 7 Gy in 3 Sitzungen 9 Gy in 2 Sitzungen	3 Gy dreimal wöchentlich bis zu einer Gesamtdosis von 51 Gy
<i>eigene Studie</i>	<i>Gruppe A</i>	<i>67</i>	<i>1992 - 07.1994</i>	<i>10Gy/9 Gy; Template 1. Generation</i>	<i>5 x 2 Gy/Wo. bis Gesamtdosis v. 40 Gy</i>
	<i>Gruppe B</i>	<i>57</i>	<i>08.1994-01.1996</i>	<i>9 Gy; Template 2. Generation</i>	<i>5 x 1,8 Gy/Wo. bis Gesamtdosis v. 45 Gy bzw. 50,4 Gy</i>
	<i>Gruppe C</i>	<i>301</i>	<i>02.1996-02.2001</i>	<i>9 Gy/8 Gy; Template 2. Generation</i>	<i>5 x 1,8 Gy/Wo. bis Gesamtdosis v. 50,4 Gy, Schonung Rektum/Harnr.</i>

Pat.-Zahl = Anzahl der untersuchten Patienten; Unt.-periode = Untersuchungsperiode der Studie Rektum/Harnr. = Rektum und Harnröhrenbereich

* es handelt sich um eine Folgestudie, die Patienten sind zum Teil identisch

Die Flexibilität bei der Planung und der optimale Strahlenschutz infolge ferngesteuerter Computertechnik (remote control) haben sich in den 1990iger Jahren beim Afterloadingverfahren durchsetzen können. Üblicherweise werden heute 2-3 interstitielle Sitzungen (HDR Ir¹⁹²-Komponente) mit einer perkutanen Strahlentherapie kombiniert. Die derzeit unter anderem umfangreichsten Fallzahlen mit dieser Kombination und einer ausreichenden Nachbeobachtungszeit überblicken Arbeitsgruppen der Christian-Albrechts-Universität in Kiel, sowie des William-Beaumont-Hospitals in Virginia/USA und im California Endocurietherapy Cancer Center Oakland/USA. Die erste Arbeitsgruppe konnte auf der Basis

von 174 Patienten mit der Kombinationstherapie ein progressionsfreies 5-Jahres-Überleben von 83% ermitteln, während die US-amerikanischen Arbeitsgruppen bei 233 Patienten ein 5-Jahres-Überleben von 74% in Virginia bzw. in Oakland bei 209 Patienten von 90%, 87% und 69% (für low-risk-, intermediate-risk und high-risk-Prostatakarzinome) erreichten.

Martin et al. (1999) empfahlen für die HDR Ir¹⁹²-Komponente die Applikation von 5 Gy bzw. 7 Gy in vier Fraktionen. Diese wurde mit einer perkutanen Strahlentherapie (5 x 2 Gy/Woche) bis zu einer Gesamtdosis von 39.6 bis 45.0 Gy kombiniert. Allerdings stellten Martin et al. (1999) bisher nur dieses Therapieregime vor und noch keine entsprechenden Untersuchungsdaten an einer ausreichend großen Patientengruppe. Hoskin (2000) empfiehlt eine Kombinationstherapie aus einer HDR Ir¹⁹²-Komponente (10 bis 17 Gy, verteilt auf zwei Sitzungen) und einer perkutanen Strahlentherapie-Komponente (35,7 Gy, verteilt auf 13 Sitzungen), das in der britischen Mount Vernon-Klinik in Middlesex angewendet wird. Aber auch für dieses Regime liegt noch keine Auswertung eines Prostatakarzinom-Patientenkollektivs vor.

Sowohl die in dieser Studie angewendeten HDR- als auch EBR-Therapie-Regime, liegen mit den applizierten Dosen exakt in dem Bereich, der auch in der Vergleichsliteratur genannt wird.

4.3. Mortalitätsentwicklung

Da nicht Thema dieser Arbeit, wird nur eine grobe Mortalitätsbewertung abgegeben und ein detaillierter Vergleich mit der Literatur zur Prostatakarzinommortalität unterbleibt. Bei der Betrachtung der bekannten Mortalitätsdaten stellt sich heraus, dass von den 57 festgestellten Todesfällen (13,4% aller Prostatakarzinompatienten) anteilmäßig die meisten Patienten in der Therapiegruppe B (29,8%) verstarben, gefolgt von den Patienten der Gruppe A, während in der umfangreichsten Therapiegruppe C die Sterblichkeit nur 8,3% betrug. Daraus lässt sich nicht zwingend ableiten, dass die Mortalität der Gruppe C aufgrund des gewählten Therapieschemas am günstigsten liegt. Vielmehr muss berücksichtigt werden, ob der Tod des Patienten wirklich aufgrund des Prostataleidens, eines etwaigen Zweittumors oder wegen anderer Ursachen eingetreten ist. Fokussiert man sich ausschließlich auf die insgesamt 18 Fälle des Gesamtkollektivs der 425 Männer, die nachweislich an den Folgen des Prostatakarzinoms verstorben sind, so verstarben am Primärtumor 5 von 67 Patienten in Gruppe A (7,4%), 9 von 57 Patienten in Gruppe B (15,6%) und 4 von 301 Patienten in Gruppe C (1,3%). Dieser deutliche Unterschied beweist aber hinsichtlich der Mortalität immer noch nicht die Überlegenheit der Therapiemodifikation in Gruppe C, da zu berücksichtigen ist, dass es sich hier um ein Patientenkollektiv handelt, das zwischen Februar 1996 und Februar 2001 behandelt wurde und

deshalb noch relativ "wenig" Zeit zwischen der Therapie und dem Datenerhebungszeitpunkt für die vorliegende Auswertung verstrichen ist. Nach Brenner et al. (2005), die Daten des saarländischen Krebsregisters auswerteten, stieg die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit Prostatakarzinom über die Zeiträume 1988-1992 (68%), 1993-1997 (79%) bis 1998-2002 (85%) deutlich an. Die niedrige Prostatakarzinom-bezogene Sterblichkeit in der Gruppe C hätte durchaus noch höher liegen können, wenn die Nachbeobachtungszeit im Median entsprechend vergleichbar mit denen der Gruppen A oder B gewesen wäre. Tendenziell jedoch lässt sich aus den begrenzten Mortalitätsdaten der eigenen Studie der Schluss ziehen, dass die Behandlungsmethode der Gruppe C eine niedrigere Mortalität nach sich zieht als die Methoden der Gruppen B und A, wenngleich zu bedenken ist, dass die Ausgangslage des Tumorleidens vor Therapiebeginn vor allem bei den Patienten in Gruppe A schlechter als in Gruppe C war. Insofern liegt es auf der Hand, dass bei Patienten mit einem niedrigeren Risikoprofil, die mit einem schonenderen Verfahren therapiert worden sind, die tumorbezogene Sterblichkeit zum Teil deutlich niedriger liegen dürfte als bei Patienten mit schlechterer Ausgangslage.

4.4. Karnofsky Index als Maß der Aktivität und Leistungsfähigkeit

Ein Aspekt der Auswertung der vorliegenden retrospektiven Studie war die Betrachtung des Verlaufs der Leistungsfähigkeit und Aktivität der Patienten in den drei Behandlungsgruppen A bis C. Mittels des Karnofsky-Index wurde versucht Unterschiede zwischen den Gruppen herauszuarbeiten. Eine Messung der Lebensqualität anhand eines validierten Fragebogens (beispielsweise des QLQ-C30) wurde nicht durchgeführt. Dennoch kann der erhobene Index einen Hinweis auf mögliche Änderungen der Lebensqualität unter der Therapie liefern.

Trotz teilweise lückenhafter Datenerhebung konnten verwertbare Aussagen getroffen werden. Der Karnofsky-Index der Patienten unter dem Therapieregime A, B und C zeigten sämtlich den höchsten mittleren Indexwert vor der Therapie (90,6 bis 93,2 Punkte), der dann mit zunehmender Betrachtungsdauer leicht aber jeweils statistisch signifikant absank und gegen Ende des Betrachtungszeitraums auf Werte zwischen 77,3 bis 90,2 Punkte reduziert war. Diese Entwicklung spiegelt offensichtlich die in allen drei Therapiegruppen auftretende Alterung mit der physiologischen Abnahme der Lebensqualität wider. Additiv wirken nun mögliche aufgetretene Nebenwirkungen der Bestrahlung und einem eventuelles Fortschreiten des Tumorleidens. Einen anfänglichen Unterschied der drei Therapieverfahren auf den Karnofsky-Index gab es aber offensichtlich nicht, denn weder zum Zeitpunkt vor Therapie noch im Zeitraum der Akutnebenwirkungen gab es signifikante Unterschiede der Index-Werte zwischen

den Patienten der Therapiegruppen A bis C. In allen Gruppen ist der Karnofsky-Index am Anfang vergleichbar stark am ehesten durch die Akutnebenwirkungen abgesunken. Erst ab dem Zeitintervall 3 Monate bis 2 Jahre nach Therapie fand sich ein Unterschied zwischen den Therapieregimen, wobei die Patienten der Gruppen A und B fast gleich hohe Indexwerte zeigten (85,3 vs. 85,5 Punkte), aber die Patienten der Gruppe C mit 91,4 Punkten am günstigsten abschnitten. Ein analoges Resultat ergab sich im Median nach 44 Monaten (der letzten/aktuellsten Untersuchung) der Prostatakarzinompatienten (Gruppe A: 77,3 Punkte; Gruppe B: 78,9 Punkte; Gruppe C: 90,2 Punkte).

Dieses positive Resultat könnte natürlich dahingehend interpretiert werden, dass die schonenste Therapieoption C die höchste Aktivität und Leistungsfähigkeit der Patienten nach sich zieht. Ob dies aber tatsächlich der Fall ist, kann mit der Struktur einer retrospektiven Datenanalyse nicht vollständig beantwortet werden. Die Patienten der Gruppe C haben noch keinen so langen Nachbeobachtungszeitraum wie die Patienten der Gruppen A und B und zusätzlich war die Ausgangslage des Tumorleidens bei den Patienten der Gruppe C günstiger als in den Gruppen B und A. Dennoch ist ein deutlicher Trend, wie Abbildung in 14 dargestellt, nicht zu übersehen.

Ein Vergleich der in der eigenen Studie ermittelten Daten zur Leistungsfähigkeit mittels des Karnofsky-Index mit der Literatur fällt schwer, da nur wenige der bereits genannten Studien überhaupt Daten zur Lebensqualität erhoben und ausgewertet haben. Dies trifft nur für die Studie von Wahlgren et al. (2004) zu, die einen Quality of Life Questionnaire der European Organization for Research and Treatment of Cancer (QLQ-C30) und einen prostataspezifischen Bogen mit 25 Items (PR25) benutzte. Die Graduierung dieser beiden Bögen wurde von den Autoren auf eine 100-Punkte-Skala umkodiert. Die Analyse zeigte, dass die emotionale Situation der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom schlechter und ihre Schlafstörungen ausgeprägter waren als bei Patienten im progressionsfreien Intervall. Sexuelle Probleme nahmen in beiden Gruppen mit der Zeit zu, ein Umstand, der durch die Rate erektiler Dysfunktion in der eigenen Studie unterstrichen wird. Allerdings können diese Veränderungen in der Studie von Wahlgren nicht nur auf die Strahlenbehandlung und die Tumorprogression, sondern auch auf ggf. zusätzliche Applikation hormoneller bzw. chemotherapeutischer Maßnahmen sowie den normalen Alterungsprozess zurückzuführen sein.

Krupski et al. (2000) untersucht im Rahmen einer LDR-Brachytherapie in einem Mischkollektiv von Prostatakarzinompatienten, die mit unterschiedlichen Therapiemethoden behandelt worden waren (darunter auch mit Pd¹⁰⁵-Brachytherapie (90 Gy) in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie (40-45 Gy)), die Lebensqualität über einen Zeitraum von 9 Monaten mit einer Wiederholungserhebung alle drei Monate. Ihr Testinstrument waren verschiedene

Erhebungsbögen, nämlich der American Urological Association (AUA)/International Prostate Symptom Score (IPSS) sowie zwei Auskoppelungen des AUA (IAUA = irritative subscale of AUA score; OAUA = obstructive subscale of AUA score). Der AUA/IPSS nahm zwischen dem 3.-9. Nachbeobachtungsmonat von 16,0 auf 18,2 Punkte zu, der IAUA stieg im gleichen Zeitraum von 8,3 auf 9,6 Punkte und der OAUA sank leicht von 8,2 auf 7,8 Punkte. Die Veränderungen waren jeweils signifikant. Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und zur alleinigen Brachytherapie lagen die Scorewerte der kombinierten Strahlentherapie nicht verschieden. Die Reduktion der Scorewerte über den Beobachtungszeitraum in der Studie von Krupski et al. (2000) deckt sich mit den sich senkenden Karnofsky-Daten der eigenen Studie. Da sich unserer Studienrahmen über einen längeren Zeitraum als jener von Krupski erstreckt, kann gefolgert werden, dass der sinkende Karnofsky-Index in der eigenen Studie dadurch mit beeinflusst wurde, dass einige Patienten eine Tumorprogression erlitten (wie dies in anderen Studien häufig berichtet wird). Dies mag gemeinsam mit dem zunehmendem Alter der Patienten zu einer Reduktion der Lebensaktivität und somit der Lebensqualität beitragen.

Die Daten von Clark et al. (1999) bestätigen diese Ansicht, obwohl diese Autoren den SF-36 als Prüfinstrument zur Einschätzung der Lebensqualität von Prostatakarzinompatienten verwendeten und nur einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten abdeckten. Patienten, die innerhalb der ersten 12 Monate urogenitale, gastrointestinale oder sexuelle Probleme nach einem frühzeitig diagnostizierten und mittels Strahlentherapie oder Prostatektomie behandelten Prostatakarzinom erlitten, wiesen deutlich niedrigere SF-36-Scorewerte auf (und damit ein negatives Prüfergebnis) als Patienten ohne solche Symptome. Das Fortschreiten der Erkrankung, das zunehmende Alter und/oder das Auftreten von Nebenwirkungen kann also die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen.

4.5. Therapiebedingte Nebenwirkungen

Die drei Therapiemodifikationen der HDR Ir¹⁹²-Methode wurden hinsichtlich der aufgetretenen Nebenwirkungen miteinander verglichen. Dabei wurden urogenitale, gastrointestinale und sonstige Nebenwirkungen betrachtet. Es wurden die jeweils zu den vier Betrachtungszeitpunkten festgestellten Nebenwirkungen gezählt und deren relative Häufigkeit ermittelt. Hierbei wurde sich ausschließlich auf neu aufgetretene Nebenwirkungen beschränkt. Wenn beispielsweise ein Patient bereits vor Beginn der Behandlung über urogenitale Beschwerden, z.B. eine Pollakisurie geklagt hatte, wurde diese Pollakisurie nicht als Nebenwirkung gewertet. Sie wurde nur dann berücksichtigt, wenn sich die Pollakisurie im weiteren Verlauf verstärkt bzw. verändert hatte. Es

ist also wichtig zu betonen, dass es sich bei der Diskussion der Nebenwirkungen ausschließlich um Nebenwirkungen handelt, die der jeweiligen kombinierten Bestrahlungstherapie in den Gruppen A bis C zuzuordnen sind und die nach dem Beginn der Therapie neu aufgetreten waren oder sich verschlechtert hatten.

Ein methodisches Problem bei der Analyse der neu aufgetretenen Nebenwirkungen war, dass zum Teil nur sehr wenig Patienten mit den jeweiligen Nebenwirkungen vorhanden waren. Es ist demnach nur sinnvoll, sich auf jene Nebenwirkungen zu beschränken, bei denen eine ausreichende Fallzahl valide Aussagen ermöglicht.

Um trotzdem eine Aussage über das Nebenwirkungsprofil der Behandlungsverfahren treffen zu können, wurde ein Umweg beschritten. Es wurde analysiert, wie hoch das Risiko für eine Grad 1- bis Grad 4-Nebenwirkung der Patienten war (siehe Kapitel 3.3). Mit diesem Vorgehen war es möglich, die geringen Fallzahlen bei den Nebenwirkungsraten in gewissem Maße zu kompensieren.

Bei der Datensatzverteilung der Akutnebenwirkungen ist auffällig, dass in den Gruppen B und C eine deutlich homogenere Erhebung erfolgt ist. Dies liegt unter anderem daran, dass zu Beginn der Studie 1992 eine andere Sensibilität für Nebenwirkungen vorherrschte. Die Dokumentationsqualität glich sich im Laufe der Nachbeobachtung jedoch zwischen den Gruppen immer mehr an. Besonders die Langzeitnebenwirkungen werden also durch den Datensatz in allen drei Gruppen adäquat abgebildet.

Weiter fällt auf, dass sich die Nebenwirkungen im Gruppenvergleich unterscheiden und letztendlich das Nebenwirkungsprofil in der Gruppe C am günstigsten ausfällt. Dies liegt am ehesten an der Änderung des Therapieregimes. Die schrittweise durchgeführten Änderungen führen zu einer Abnahme der schweren Nebenwirkungen. Einen wesentlichen Aspekt spielt hier sicherlich die Verwendung einer immer weiter verbesserten Bestrahlungsplanungs-Software. Diese Software ermöglichte erstmals eine dreidimensionale Darstellung der Prostata und somit eine Planung der Bestrahlung, die durch eine bessere Schonung des Rektums und der Urethra zu einer Abnahme der Spättoxizitäten geführt haben könnte. Aber auch die Änderungen der einzelnen applizierten Strahlendosen, das geänderte Template und das Verfahren zur Rektumschonung haben sich bewährt.

Im Vergleich mit der internationalen Literatur wurden nur Studien herangezogen, die in einem ähnlichen Zeitrahmen durchgeführt worden sind. Dies ermöglicht eine bessere Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs und der Methoden. Die in den nachfolgend erwähnten Studien angegebenen Patientenkollektive in Bezug auf Alter und Tumorstadium betreffen ein ähnliches Patientengut wie in dieser Arbeit. Möglicherweise bestehende Vorerkrankungen, die das

Auftreten von Nebenwirkungen beeinflusst haben könnten, wurden in keiner Studie berücksichtigt oder dokumentiert.

4.5.1. Urogenitale Nebenwirkungen

Im gesamten Beobachtungszeitraum mit einer ausreichenden Fallzahl auftretende, urogenitale Nebenwirkungen waren Algurie, Dysurie, Nykturie sowie Pollakisurie. Es ergab sich beim Vergleich der drei Therapiegruppen ein Vorteil für die Patienten der Gruppe C, bei denen diese Probleme im Zeitverlauf stärker abnahmen als bei den Patienten der Gruppe A. Die Patienten unter der Therapiemodifikation B rangierten in etwa im Mittelfeld zwischen den beiden Gruppen. Der Schweregrad der Nebenwirkungen Algurie, Dysurie, Harninkontinenz, Hämaturie, Nykturie und Pollakisurie unterschied sich zwischen den drei Therapiegruppen nicht relevant drei Monate nach Therapieende, war aber im Zeitraum zwischen 3 Monaten und 2 Jahren nach Therapie in der Gruppe C signifikant niedriger als in der Gruppe A.

Daraus lässt sich ableiten, dass die Therapiemodifikation der Gruppe C in einem mehrjährigen Nachbeobachtungszeitraum bei einer Reihe urogenitaler Nebenwirkungen günstiger abschneidet als dies die älteren Verfahren aus der Gruppe A und B tun. Bestätigt wird dies durch die Risikoanalyse für Grad 1- bis Grad 4-Nebenwirkungen in den drei Therapiegruppen. Das Risiko für das Erleiden einer Nebenwirkung des Grades 1 bis 4 lag in der Gruppe A zwar etwas niedriger als in den Gruppen B und C, dies sagt aber noch nicht wirklich Endgültiges über das Risikoprofil aus. Ursache dafür war die Aktenlage, die bei später behandelten Patienten eine genauere Aussage über den Schweregrad von Nebenwirkungen zuließen als bei den zu Anfang therapierten Patienten der Gruppe A. Entscheidend war bei der Risikobewertung deshalb das Risiko für schwere, urogenitale Nebenwirkungen des Grades 3 bis 4.

Das Risiko für eine urogenitale Nebenwirkung des Grades 3-4 über die vier Untersuchungszeitpunkte lag in den Gruppen A und in der Gruppe B bei den drei letzten Zeitabschnitten deutlich höher als in der Gruppe C. Dies deutet darauf hin, dass die letzte Modifikation des kombinierten Bestrahlungsschemas tatsächlich das günstigste Nebenwirkungsprofil hatte. Diese fußt auf einer ausreichend großen Anzahl von Patienten aus der Gruppe C.

Akimoto et al. (2005) untersuchten das Auftreten akuter urogenitaler Nebenwirkungen nach HDR Ir¹⁹²-Therapie (2 x 9 Gy) in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie (51 Gy) und fanden bei ihren Patienten in bis zu 63% Grad 0-1 und in bis zu 44% Grad 2-4 Nebenwirkungen. Die Grad 3-Nebenwirkungen umfassten hauptsächlich eine Zunahme der Miktionsfrequenz

(Nykturie) im stündlichen oder noch kürzeren Abstand. Bei Patienten mit Grad 2-Nebenwirkungen verschwanden die Probleme im Zeitverlauf häufig. Grad 4 Nebenwirkungen traten in einem Fall in Form einer hochgradiger Harnwegsobstruktionen auf.

Wahlgren et al. (2004) bewerteten die Graduierung für verschiedene urogenitale Nebenwirkungen nach Applikation von HDR Ir¹⁹² (20 Gy in zwei Sitzungen) in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie (50 Gy). In ihren verschiedenen Untergruppen lagen die prozentualen Anteile für Grad 1- bis Grad 4-Nebenwirkungen für Harndrang bei 22-46% (Grad 1), 19-38% (Grad 2), 19-27% (Grad 3) und 8-16% (Grad 4), für Harninkontinenz bei 54-87% (Grad 1), 8-44% (Grad 2), 0-5% (Grad 3) und 0-3% (Grad 4) sowie für Nykturie bei 11-34% (Grad 1), 25-49% (Grad 2), 13-41% (Grad 3) und 3-5% (Grad 4).

Hiratsuka et al. (2004) berichteten unter Verwendung der RTOG-Graduierung über die Nebenwirkungen Zystitis, Dysurie, Harnblasentamponade, urethrale Strikturen und Harninkontinenz bei 71 Patienten. Diese erhielten eine HDR Ir¹⁹²-Therapie mit 22 Gy (verteilt über 4 Sitzungen) sowie eine perkutane Strahlentherapie (41,8 Gy in 19 Sitzungen) wegen eines Prostatakarzinoms. Unter den akuten nach der Behandlung eintretenden Nebenwirkungen waren keine Grad 4-Nebenwirkungen und nur in einem Fall (1,4%) kam es zu einer Grad 3-Nebenwirkung (Harnblasentamponade). Bei den akuten Nebenwirkungen des Grades 2 fand sich nur eine Zystitis (5%). Bei den Grad 0-1-Nebenwirkungen kam es zu akuten Problemen bei Zystitis (52%) und Dysurie (19%). Die Autoren werteten auch die Schweregrade nach RTOG bezüglich chronischer Nebenwirkungen aus. Eine chronische Zystitis erreichte in 7% der Fälle einen Grad 0-1 (es gab aber keinen Fall mit Grad 2-4-Nebenwirkung). Es fand sich auch eine urethrale Strikturen des Grades 3 in 5% der Fälle.

Kestin et al. (2000), die während der HDR-Ir¹⁹²-Behandlung Gesamtdosen zwischen 16-19 Gy applizierten und eine perkutane Strahlentherapie von 50,4 Gy verwendeten, berichteten über akute urogenitale Nebenwirkungen (ohne diese genauer aufzuschlüsseln) des Grades 3 in 5% der 168 betrachteten Patienten, konnten aber keine Grad 4 oder 5-Nebenwirkungen zu diesem Zeitpunkt feststellen. Als Spätkomplikationen nach im Median 2,4 Jahren entwickelten 4% der Patienten Grad 3-Komplikationen, die aus Urethra-Strikturen (welche dilatiert wurden) und Harninkontinenz bestanden. Die Rate an Grad 3-Spätkomplikationen 5 Jahre nach der Therapie lag bei 9%.

Mate et al. (1998) verschrieben bei ihren 104 Patienten im Rahmen der HDR Ir¹⁹²-Brachytherapie eine Gesamtdosis von 12-16 Gy und eine zusätzliche Dosis der perkutanen Strahlentherapie von 50,4 Gy. Sie berichteten nur über minimale Akutnebenwirkungen, die 3-7 Tage nach der Therapie auftraten. Es handelte sich um neurologische Beschwerden im Bereich

des Perineums, Durchfall, gesteigerte Harnfrequenz und Hämaturie. Die Autoren quantifizierten aber den Schweregrad dieser akuten Nebenwirkungen nicht. 10 Patienten (9%) entwickelten Spät komplikationen im urogenitalen Bereich. Sieben von ihnen entwickelten nach im Mittel 28 Monaten Urethra-Strikturen, zwei Patienten innerhalb eines Jahres eine schwerwiegende urogenitale Nebenwirkung.

Borghede et al. (1997a) analysierten bei 50 Prostatakarzinompatienten, die mittels HDR Ir¹⁹²-Brachytherapie (20 Gy) sowie perkutaner Strahlentherapie (50 Gy) therapiert worden waren, die Häufigkeit urogenitaler Nebenwirkungen. An akuten Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapie auftraten, fanden sich gering- bis mäßiggradige Dysurie (8%), erhöhte Harnfrequenz (8%). Bei den urogenitalen Spät komplikationen, die später als sechs Monate nach Strahlentherapie auftraten, fanden sich milde Dysurie (4%) und milde Hämaturie (2%).

Vergleicht man die in der Literatur gefundenen urogenitalen Nebenwirkungsprofile mit den in der eigenen Studie ermittelten Daten, so stimmt sowohl die Häufigkeit der Nebenwirkungen als auch deren Schweregrad überein. Auch in der eigenen Studie dominierten leichte Nebenwirkungen des RTOG/EORTC-Grades 0-1, während es nur selten oder (vor allem bei der Untersuchungsgruppe C mit der aktuellsten Behandlungsmethode) gar nicht zu Nebenwirkungen des Grades 3-4 kam. Somit liegen die eigenen Ergebnisse im Literaturvergleich gut. Zu berücksichtigen ist jedoch auch die Tatsache, dass das Studiendesign einiger Autoren nicht vollständig mit unserem vergleichbar ist.

4.5.2. Gastrointestinale Nebenwirkungen

Im gesamten Beobachtungszeitraum mit einer ausreichenden Fallzahl auftretende, gastrointestinale Nebenwirkungen waren vermehrter Stuhldrang und Symptome einer Proktitis. Diese traten vornehmlich als Akutnebenwirkungen auf und zwar in 27,7% bzw. 15,9% der Fälle. Nur in der Gruppe A lagen hier ausreichend Fälle vor, um eine valide Aussage treffen zu können. Es kam über den Beobachtungsverlauf zu einer deutlichen Reduktion dieser Komplikationen, die am Ende noch in jeweils 2,6% der Fälle der Gruppe A vorhanden waren. In den Gruppen B und C reduzierten sich diese Komplikationen ebenfalls, aber für eine tragfähige Aussage kam es zu selten zu einem Ereignis. Insgesamt betrachtet zeigte sich eine niedrige Häufigkeit von gastrointestinalen Komplikationen vor allem in der Gruppe B und C, während die Raten in der Gruppe A zwar niedrig waren, aber tendenziell doch über jenen der beiden neueren Therapiemodifikationen lagen.

Unterstrichen wird das günstige Nebenwirkungsprofil durch das niedrige Risiko von gastrointestinalen Nebenwirkungen des Grades 3-4. Über die vier Beobachtungszeiträume betrachtet, lag das Risiko für eine schwere Nebenwirkung in den Gruppen A (bis 6%) und B (bis 3,5%) deutlich höher als in Gruppe C (bis 0,3%). Somit schnitt die Therapieoption der Gruppe C auch am günstigsten hinsichtlich dieser Nebenwirkungen ab.

Akimoto et al. (2006) untersuchten die Häufigkeit rektaler Blutungen nach einer Kombinationstherapie aus HDR Ir¹⁹²-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie. Gemäß der RTOG/EORTC-Graduierung ermittelten sie bei 100 derart behandelten Patienten in 1% der Fälle eine Grad 3-, in 9% eine Grad 2- und in 5% eine Grad 1-Nebenwirkung, während in 85% der Fälle keinerlei solche Nebenwirkungen auftraten.

Wahlgren et al. (2004) bewerteten die Graduierung für ausgewählte gastrointestinale Nebenwirkungen nach Applikation von HDR Ir¹⁹² (20 Gy in zwei Sitzungen) in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie (50 Gy). In ihren verschiedenen Untergruppen lagen die prozentualen Anteile für Grad 1- bis Grad 4-Nebenwirkungen für Stuhlinkontinenz bei 71-81% (Grad 1), 15-29% (Grad 2), 0-4% (Grad 3) und 0% (Grad 4) sowie für rektalen Blutabgang bei 50-94% (Grad 1), 6-38% (Grad 2), 4-16% (Grad 3) und 0% (Grad 4).

Hiratsuka et al. (2004) berichteten unter Verwendung der RTOG-Graduierung über die Nebenwirkungen Proktitis und Diarrhoe bei 71 Patienten, die einer HDR Ir¹⁹²-Therapie mit 22 Gy (verteilt über 4 Sitzungen) sowie einer perkutanen Strahlentherapie (41,8 Gy in 19 Sitzungen) wegen Prostatakarzinoms zugeführt worden waren. Dabei differenzierten sie zwischen akuten und chronischen Nebenwirkungen. Bei einer akuten Proktitis fanden sich in 34 Fällen (47%) bzw. bei Diarrhoe in 25 Fällen (49%) Nebenwirkungen des Grades 1. Zum gleichen Zeitpunkt waren nur bei 4% (n=3) bzw. 3% (n=2) Grad 2-Nebenwirkungen vorhanden, während bei den akuten Nebenwirkungen keinerlei Grad 3- bis Grad 4-Nebenwirkungen auftraten. Bei den chronischen Nebenwirkungen fanden sich in 7% Proktitis-Nebenwirkungen des Grades 1 sowie in 4% Nebenwirkungen des Grades 2. Auch hier waren keine Grad 3- bis Grad 4-Nebenwirkungen vorhanden. Zeitweise rektale Blutungen wurden bei drei (4%) der 71 Patienten innerhalb von 12-18 Monaten nach Therapieende beobachtet.

Kestin et al. (2000), die während der HDR-Ir¹⁹²-Behandlung Gesamtdosen zwischen 16-19 Gy applizierten und eine perkutane Strahlentherapie von 50,4 Gy verwendeten, konnten nach im Median 2,4 Jahren Nachbeobachtungszeit keinen Fall mit gastrointestinalen Nebenwirkungen des Grades 3 oder höher finden.

In der Studie von Mate et al. (1998), in welcher 104 Patienten im Rahmen der HDR Ir¹⁹²-Brachytherapie eine Gesamtdosis von 12-16 Gy und zusätzlich bei der perkutanen

Strahlentherapie 50,4 Gy erhielten, kam es in zwei Fällen im Abstand von 13 bzw. 18 Monaten nach Therapieende zu zeitweise rektalen Blutungen im Sinne einer geringgradigen Proktitis, die ohne Behandlung ausheilte.

Borghede et al. (1997a) analysierten bei 50 Prostatakarzinompatienten, die mittels HDR Ir¹⁹²-Brachytherapie (20 Gy) sowie perkutaner Strahlentherapie (50 Gy) therapiert worden waren, die Häufigkeit gastrointestinaler Nebenwirkungen. An akuten Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapie auftraten, fand sich bei der Mehrzahl der Patienten (80%) Diarrhoe, wobei diese in 10% der Fälle gering- und in 90% der Fälle mäßiggradig war. Bei langfristigen Spätkomplikationen, die sechs Monate nach Therapieende oder später auftraten, fanden Borghede et al. (1997a) in 34% der Fälle gering- bis mäßiggradige Diarrhoe sowie selten Proktitis (2%).

Auch hier zeigt sich beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit der Literatur, dass die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen des Grades 3-4 vergleichbar niedrig ist. Erkennbar ist in der Literatur wie auch im eigenen Patientenkollektiv der drei zeitlich getrennten Untersuchungsgruppen eine Abnahme schwerer Nebenwirkungen, wenn die Studien aktueller werden und die HDR Ir¹⁹²-Gesamtdosis optimiert bzw. niedrig gehalten wird. Einige der oben genannten Studien beziffern jedoch eine sehr geringe Anzahl an Nebenwirkungen. Diese wenigen Ausnahmen könnten durch die teilweise sehr geringen Patientenzahlen der einzelnen Studien zustande kommen. Es ist bei diesen Studien von einem selektiven Patientengut auszugehen, das nicht immer repräsentativ für das für dieses Therapieverfahren geeignete Patientengut ist. Einige der oben genannten Studien haben möglicherweise aus diesem Grund eine so geringe Nebenwirkungshäufigkeit. Gerade aber das Patientenkollektiv der Gruppe C deckt sich bezüglich der Nebenwirkungshäufigkeit und der Risiken mit der erarbeiteten Vergleichsliteratur oder schneidet sogar besser ab. Zu berücksichtigen ist jedoch auch ähnlich wie bei den urogenitalen Nebenwirkungen, dass das Studiendesign einiger Autoren nicht vollständig mit unserem vergleichbar ist.

4.5.3. Weitere Nebenwirkungen

Bei der Analyse der sonstigen Nebenwirkungen konnte festgestellt werden, dass im Gesamtkollektiv die Nebenwirkungen Erythem und erektilen Dysfunktion in einer ausreichenden Anzahl auftraten und damit relevant waren. Die restlichen erhobenen Nebenwirkungen traten nur selten auf. Erytheme treten während oder nach der EBRT häufig auf. Auch in unserer Studie handelt es sich daher fast ausschließlich um Erytheme im Rahmen von Akutnebenwirkungen.

Die erektile Dysfunktion änderte sich in der Häufigkeit ihres Auftretens in keiner der drei Therapiegruppen relevant. Wenn sie einmal aufgetreten war, zeigte sich im zeitlichen Verlauf meistens keine Abnahme mehr. Es kam sogar in den Gruppen A und B zu einer geringgradigen Steigerung der Häufigkeit dieser Nebenwirkung über den unmittelbar posttherapeutischen Zeitraum hinweg, während in der Gruppe C in geringgradiges Absinken der Häufigkeit einer erektilen Dysfunktion zu verzeichnen war. Das Risiko für das Auftreten sonstiger Nebenwirkungen des Grades 3-4 war im Gesamtkollektiv sehr selten (nahezu 0%), denn nur in einem Fall der Gruppe C (0,3%) kam es zu einer Grad 3-Nebenwirkung (Hautulcus) im Rahmen einer Akutnebenwirkung, während in der Folgezeit weder in dieser noch in den beiden anderen Gruppen solche Risiken bestanden. Insofern zeigten alle drei Therapieverfahren ein sehr ähnliches und risikoarmes Profil bei den sonstigen nicht urogenitalen bzw. nicht gastrointestinalen Nebenwirkungen (mit Ausnahme der erektilen Dysfunktion).

Störungen der sexuellen Funktion nach Applikation einer HDR Ir¹⁹²-Brachytherapie (Gesamtdosis 22-24 Gy in 4 Sitzungen á 5,5-6 Gy) in Kombination mit einer perkutanen Strahlentherapie (36 Gy in 20 Sitzungen) untersuchten Demanes et al. (2005) bei 209 Patienten. Von diesen hatten 76 vor Behandlungsbeginn keine Probleme gehabt, bei 44 jedoch war bereits vor der Therapie eine sexuelle Dysfunktion vorhanden gewesen, die aber die Kohabitationsfähigkeit nicht aufgehoben hatte. Von den 76 Patienten, die vor Therapiebeginn symptomfrei waren, entwickelten 67% (n=51) nach der Behandlung eine sexuelle Dysfunktion. Die Rate bei den 44 Patienten, die bereits vor bestehende Probleme hatten, lag bei 50% (n=22).

Wahlgren et al. (2004), die im Rahmen der HDR Ir¹⁹²-Behandlung 20 Gy in zwei Sitzungen mit 10tägigem Abstand und im Rahmen der perkutanen Strahlentherapie 50 Gy applizierten, stellten in ihren Patienten-Untergruppen bezüglich der sexuellen Interessens Grad 1-Nebenwirkungen (30-57%) am häufigsten fest, gefolgt von Grad 2- (27-47%), Grad 3- (11-27%) und Grad 4-Nebenwirkungen (3-14%). Die prozentualen Anteile der Graduierungen für Erektionsprobleme betrug 8-23% (Grad 1), 25-37% (Grad 2), 13-27% (Grad 3) sowie 18-50% (Grad 4).

In der Studie von Kestin et al. (2000), die während der HDR-Ir¹⁹²-Behandlung Gesamtdosen zwischen 16-19 Gy applizierten und eine perkutane Strahlentherapie von 50,4 Gy verwendeten, lag die Rate an neu aufgetretener Impotenz bei 29%, wobei jene im Median nach 0,9 Jahren (0-6 Jahre) nach der Behandlung auftrat.

Borghede et al. (1997a) konnten bei 42 Prostatakarzinompatienten, die mittels HDR Ir¹⁹²-Brachytherapie (20 Gy) sowie perkutaner Strahlentherapie (50 Gy) therapiert worden waren, feststellen, dass in 12% der Fälle eine erektile Dysfunktion auftrat. Diese kam bei drei Patienten innerhalb der ersten drei Monate und bei weiteren zwei Patienten 18 Monate nach Therapieende

zum Vorschein. Fünf weitere Patienten (12%) beklagten eine Verringerung der ejakulierten Spermamenge.

Wie in der Literatur so muss auch für die eigene Studie konstatiert werden, dass trotz Therapiemodifikation ein immer noch erheblicher Anteil der Patienten im Bereich der erektilen Funktion bzw. der Libido unter Nebenwirkungen zu leiden hat. Dies gilt leider auch für das untersuchte, modifizierte Strahlentherapie-Regime der Gruppe C, denn auch hier liegen die Raten an erektiler Dysfunktion bei den behandelten Patienten mit Prozentanteilen zwischen 48,6% bis 60,6% recht hoch. Dass diese Komplikation in der Gruppe A und B niedriger ausfiel als in der Gruppe C mag unter anderem daran gelegen haben, dass die Dokumentationsqualität der zu untersuchten Krankenunterlagen in diesem Bereich lückenhaft war und somit nicht die wahre Häufigkeit von Störungen der sexuellen Funktion komplett erfasst werden konnte. Auch das fortschreitende Alter der Patienten sollte berücksichtigt werden. Denn auch ohne Erkrankung oder Strahlentherapie nimmt die erektile Funktion mit steigendem Alter immer weiter ab. Immerhin 46,6% der Männer zwischen 70 und 79 Jahren beklagen laut der Studie von Panser et al. (1995) eine erektile Dysfunktion; und das ohne akute Erkrankung oder Strahlentherapie. Die in der vorliegenden Untersuchung behandelten Patienten waren zum Ende der Beobachtungszeit im Median ca. 71 Jahre alt, was somit den Anteil der altersbedingten erektilen Dysfunktion sicherlich weiter erhöht hat.

4.5.4. Patientenzufriedenheit

Abschließend sei noch ein Aspekt der Studie erwähnt, der durchaus im Rahmen der Nebenwirkungsproblematik im ärztlichen Alltag eine Rolle spielen kann. Es handelt sich um die Patientenzufriedenheit mit dem jeweiligen therapeutischen Verfahren. Bei 305 der 425 Karzinompatienten war eine entsprechende Befragung möglich. Es wurde sehr deutlich, dass vor allem die Zufriedenheit beim ältesten Therapieverfahren der Gruppe A am schlechtesten war, während sie beim schonenden Verfahren der Gruppe C am günstigsten ausfiel. Patienten der Gruppe B bewegten sich diesbezüglich im Mittelfeld. Zwar waren die Unterschiede noch nicht statistisch signifikant, aber es wurde anhand der Klagehäufigkeit bzw. der Notwendigkeit eines Ileumkonduit deutlich, dass die Patienten der Gruppe A, in der diese beiden Probleme ausschließlich auftraten, am stärksten ablehnend eingestellt waren. Dies illustriert einmal mehr, dass das ältere Behandlungsverfahren von den Patienten der Gruppe A schlechter zu bewerten ist, als das schonendere Verfahren der Gruppe C. War der Ablehnungsgrund in Gruppe A noch zu 100% durch die Nebenwirkungen bedingt, war in der Gruppe C der häufigste

Ablehnungsgrund das Therapieversagen (PSA-Rezidiv). Das Problem einer solchen Befragung liegt aber sicherlich auch immer an den Befragten selbst. Diese können damals wie heute die möglichen Therapie-Optionen und deren potentielle Risiken nicht überblicken. Kommt es bei einem Behandlungsverfahren zu Komplikationen, so ist es also recht typisch, dass sich der Patient gegen die durchgeführte Therapie entscheidet. Die Risiken anderer Therapien fallen bei den Erwägungen dieser betroffenen Patienten nicht ins Gewicht oder sind nicht bekannt. Trotz dieser Sachlage konnte jedoch ein tendenzieller Unterschied mit einer höheren Zufriedenheit zugunsten der Gruppe C in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden. Die Nebenwirkungen rückten als Ablehnungsgrund unter den Therapie-Modifikationen immer weiter in den Hintergrund.

4.6. Fazit

Die vorliegende Studie demonstriert anhand eines Vergleichs dreier Gruppen, dass moderne bzw. aktuellere Modifikationen des kombinierten Bestrahlungs-Regimes günstigere Ergebnisse hinsichtlich Nebenwirkungsprofil, Lebensqualität und Patientenzufriedenheit aufweisen als ältere Vorgehensweisen. Hierfür wurden zeitlich getrennt unterschiedliche Kombinationen aus einer HDR-BT mit Iridium¹⁹² sowie einer perkutaner Strahlentherapie gewählt. Demnach schneidet die zeitlich aktuellste Therapiemodifikation der Gruppe C am günstigsten ab. Hier wurde im Rahmen der HDR-BT ein Template der 2. Generation eingesetzt und in zwei Sitzungen je 8-9 Gy appliziert. Im Anschluss erhielt der Patient eine perkutane Strahlentherapie mit 5 x 1,8 Gy pro Woche (Gesamtdosis 50,4 Gy). Durch Verwendung einer neuen Bestrahlungsplanungssoftware war in dieser Patientengruppe die Therapie vor allem auf Schonung von Rektum und Harnröhrenbereich ausgerichtet und hat sich gegenüber den früheren Verfahren bewährt. Die ausgewerteten Ergebnisse der Akut- und Spätnebenwirkungen sind mit denen internationaler Studien vergleichbar.

5. Zusammenfassung

Fragestellung: Es wurde die Akut- und Spät- Nebenwirkungshäufigkeit (nach RTOG/EORTC) sowie die Lebensqualität im Hinblick auf drei Therapiemodifikationen untersucht.

Patienten und Methoden: Zwischen 1992 und 2001 wurden 425 Patienten (der Universitätsklinik Charité Campus Mitte) mit einem lokal begrenzten Adenokarzinom der Prostata einer kombinierten Behandlung aus interstitieller Brachytherapie (HDR-Iridium¹⁹²-BT) und perkutaner Strahlentherapie (EBRT) unterzogen. Das Patientenalter lag zwischen 40-83 Jahren (Median 67). Von den 425 Patienten waren 28 einem T1-, 156 einem T2- und 241 einem T3-Stadium zuzuordnen. Der Gleason-Wert war 2-6 bei 229 Patienten, 7 bei 89 Patienten und 8-10 bei 30 Patienten. Der PSA-Ausgangswert lag im Median bei 11,9ng/ml wobei 30% der Patienten einen PSA-Wert ≥ 20 ng/ml hatten. Der Nachbeobachtungszeitraum lag im Median bei 44 Monaten. Es wurden drei Untersuchungsgruppen gebildet, die sich durch die Art der gewählten HDR-BT/EBRT-Kombination sowie weiterer Faktoren unterschieden. Gruppe A 67 Patienten (1992 bis 07.1994): Template der 1. Generation mit 2x10 Gy (HDR) kombiniert mit 5x2 Gy/Woche EBRT bis zur Gesamtdosis von 40 Gy. Gruppe B 57 Patienten (08.1994 bis 01.1996): Es wurde eine neue Planungssoftware eingesetzt. Anfangs noch Template der 1. Generation später der 2. Generation mit 2x9 Gy (HDR) kombiniert mit 5x1,8 Gy/Woche EBRT bis zu Gesamtdosis von 45 Gy (bzw. 50,4 Gy bei T3-Tumoren). Gruppe C 301 Patienten (02.1996 bis 02.2001): Template der 2. Generation mit 2x9 Gy (HDR) kombiniert mit 5x1,8 Gy/Woche EBRT bis zur Gesamtdosis von 50,4 Gy. Das Verfahren war in dieser Gruppe vor allem auf Schonung von Rektum und Harnröhrenbereich ausgerichtet. Dies wurde durch eine weiter verbesserte Planungssoftware und durch eine Dorsalverlagerung des Rektums erreicht.

Ergebnisse: Die Ausgangsbedingungen der zeitlich getrennten Untersuchungsgruppen der Patienten der am weitesten zurückliegenden Gruppe A waren schlechter (höheres Risikoprofil) als jene der Gruppe B und C. Dies spiegelt unter anderem die Verbesserung der Prostatakarzinomdiagnostik seit Beginn der 1990iger Jahre wider.

Die Lebensqualität wurde mit dem Karnofsky Index abgebildet. Es zeigte sich ein Rückgang der Lebensqualität in allen Beobachtungszeiträumen nach der Therapie. Dies liegt am ehesten am Alterungs-Effekt, als auch an eventuell erlittenen Nebenwirkungen oder einem Tumorprogress. Der höchste Index und die damit höchste Aktivität und Leistungsfähigkeit wurde zuletzt in der Gruppe C gemessen (Gruppe A 77 Punkte, Gruppe B 79 Punkte, Gruppe C 90 Punkte).

Die Nebenwirkungen wurden in Akut- und Spätnebenwirkungen unterteilt, wobei ein Hauptaugenmerk auf die schweren Nebenwirkungen gelegt wurde. Eine Differenzierung erfolgte

nach urogenitalen-, gastrointestinalen und sonstigen Nebenwirkungen. Hinsichtlich leichter bis schwerer urogenitaler Nebenwirkungen dominierten Hämaturie, Pollakisurie, Dysurie und Nykturie, wobei die Häufigkeiten im Beobachtungsverlauf insgesamt abnahmen. Bei Gruppe A lagen die urogenitalen Grad 3 Nebenwirkungen anfangs jedoch bei 4,4% und waren zuletzt bei 6% nachweisbar. Gruppe B von 8,8% auf 7% und Gruppe C von 5% auf 1% zeigten beide eine rückläufige Tendenz. Urogenitale Grad 4 Nebenwirkungen traten mit 3% nur in Gruppe A auf. Insgesamt unterschieden sich die Häufigkeiten urogenitaler Akutnebenwirkungen zwischen den drei Gruppen nicht, waren aber im späteren Zeitverlauf in Gruppe C signifikant am niedrigsten.

An gastrointestinalen Nebenwirkungen dominierten im Gesamtkollektiv der vermehrte Stuhldrang, Diarrhoe und Inkontinenz. Über den Beobachtungsverlauf kam es ähnlich wie bei den urogenitalen Nebenwirkungen in allen drei Gruppen zu einer deutlichen Reduktion dieser Nebenwirkungen. Bei Gruppe A lagen die gastrointestinalen Grad 3 Nebenwirkungen anfangs bei 1,5% und waren zuletzt bei 0% nachweisbar. Gruppe B von 0% auf 0% und Gruppe C von 0,3% auf 0% zeigten vergleichbare Ergebnisse. Gastrointestinale Grad 4 Nebenwirkungen (Fisteln) traten in Gruppe A bei 6% (vier Patienten), in Gruppe B bei 3,5% (zwei Patienten) und in Gruppe C bei 0,3% (ein Patient) auf.

Die erektile Dysfunktion war unter den sonstigen Nebenwirkungen am bedeutsamsten. In den Gruppen A und B kam es im zeitlichen Verlauf sogar zu einer Zunahme der Dysfunktion, während in der Gruppe C ein geringgradiges Absinken zu verzeichnen war. Das Risiko für sonstige schwere Nebenwirkungen war im Gesamtkollektiv nahezu 0%.

Klinische Schlussfolgerung: Es lässt sich ableiten, dass die Therapiemodifikation der Gruppe C in einem mehrjährigen Nachbeobachtungszeitraum bei einer Reihe der wesentlichen urogenitalen und gastrointestinalen Nebenwirkungen günstiger abschneidet als die älteren Verfahren der Gruppe A und B. Am größten ist der Unterschied bei der Analyse der schweren Nebenwirkungen. Das zeitlich jüngste Verfahren war vor allem auf Schonung von Rektum und Harnröhrenbereich ausgerichtet und hat sich bewährt. Der Vergleich mit der aktuellen Literatur zeigt, dass sowohl Akut- als auch Spätnebenwirkungen des untersuchten Patientenkollektivs im Bereich der Raten vergleichbarer Zentren liegen bzw. hinsichtlich schwerer Spätnebenwirkungen wie zum Beispiel einer Fistelbildung sogar teilweise eine günstigere Prognose aufweist.

6. Literaturverzeichnis

1. Adamovich E, Merrick G, Gutman S, et al. Prostate Cancer Distribution in Patients Diagnosed by Transperineal Template-guided Saturation Biopsy. Schiffler Cancer Center and Wheeling Jesuit University, Wheeling, WV. *Eur Urol.* 2007 Sep;52(3):715-23
2. Akimoto T, Ito K, Saitoh J, et al. Acute genitourinary toxicity after high-dose-rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Oct 1;63(2):463-71.
3. Akimoto T, Katho H, Noda SE, et al. Acute genitourinary toxicity after high dose rate (HDR) brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiation therapy for localized prostate cancer: second analysis to determine the correlation between the urethral dose in HDR brachytherapy and the severity of acute genitourinary toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 472-478.
4. Akimoto T, Katho H, Kitamoto Y, et al. Rectal bleeding after high-dose-rate brachytherapy combined with hypofractionated external-beam radiotherapy for localized prostate cancer: impact of rectal dose in high-dose-rate brachytherapy and occurrence of grade 2 worse rectal bleeding. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 364-370.
5. Augustin H, Hammerer P, Graefen M, et al. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single center between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2006; 43: 113-118.
6. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology (EAU), 2006.
7. Borghede G, Hedelin H, Holmäng S, et al. Combined treatment with temporary short-term high dose rate Iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiother Oncol* 1997a; 44: 237-244.
8. Borghede G, Hedelin H, Holmäng S, Johannson KA, Sernbo G, Mercke C. Irradiation of localized prostatic carcinoma with a combination of high dose rate Iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy with three target definitions and dose levels inside the prostate gland. *Radiother Oncol* 1997b; 44: 245-250.
9. Bostwick DG, Amin DB, Dundore P, Marsh W, Schultz DS. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Hum Pathol* 1993; 24: 298-310.
10. Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Verbesserte Langzeitüberlebensraten von Krebspatienten. Die unterschätzten Fortschritte der Onkologie. *Dtsch Arztebl.* 2005; 102: 2628-2633.
11. Bucher O, Wartenberg H. Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 11. Aufl. Stuttgart: Verlag Hans Huber, 1989.

12. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31: 1341-1346.
13. D'Amico AV, Ming HC, Renshaw AA, Sussman B, Roehl KA, Catalona WJ. Identifying men diagnosed with clinically localized prostate cancer who are at risk for death from prostate cancer. *J Urol* 2006; 176 (Suppl.): 11-15.
14. Deger S, Böhmer D, Roigas J, Türk I, Budach V, Loening SA. Brachytherapie des lokalen Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2001; 40: 181-184.
15. Deger S, Boehmer D, Türk I, Riogas J, Wernecke KD, Wiegel T, et al. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 420-426.
16. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G: High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 12: 1306-1316.
17. Denning CL. Carcinoma of the prostate seminal vesicles treated with radium. *Surg Gynecol Obstet* 1922; 34: 99-118.
18. Dinges S. Die interstitielle Strahlentherapie mit High-Dose-Rate Iridium-192 beim fokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom: klinische Ergebnisse, Nebenwirkungen und technische Optimierung. Med. Habil., Universität Berlin, 1999.
19. Dinges S, Deger S, Koswig S, Boehmer D, et al. High-dose rate interstitial with external beam irradiation for localized prostate cancer - results of a prospective trial. *Radiother Oncol* 1998; 48: 197-202.
20. European Association of Urology (EAU). Guidelines on Prostate Cancer 2007
21. Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, et al. Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is significant independent predictor of prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: results from SEARCH database. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2136-41
22. GeKid: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. : Krebs in Deutschland, Häufigkeiten und Trends. 5. überarb. und aktualisierte Auflage, Saarbrücken, 2006.
23. Gesundheitsbericht für Deutschland (1998). Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Kapitel 5.8. Prostatakarzinom, Statistisches Bundesamt, Stuttgart: Metzler-Poeschel Verlag, 1998: 186-189.
24. Gleason DF. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1996; 50: 125-128.
25. Gleason DF. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinomas. In: Tannenbaum H (Ed.): *Urologic pathology: the prostate*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977: 171.

26. Gleason DF, Mellinger GT. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111: 58.
27. Helpap B. Histopathologie. In: Ackermann R, Altwein JR, Faul P (Eds.): Aktuelle Therapie des Prostatakarzinoms. Berlin: Springer, 1991: 11-42. 24. Helpap B. Prognosefaktoren des Prostatakarzinoms. *Pathologe* 1998; 19: 42-52.
28. Helpap B, Böcking A, Dhom G, Kastendieck H, Leistenschneider W, Müller HA. Klassifikation, histologisches und zytologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. Eine Empfehlung des pathologisch-urologischen Arbeitskreises "Prostatakarzinom". *Pathologe* 1985; 6: 3-7.
29. Helpap B, Rübber H. Prostatakarzinom. Pathologie, Praxis und Klinik. Berlin: Springer Verlag, 1998.
30. Hiratsuka J, Jo Y, Yoshida K, Nagase N, Fujisawa M, Imajo Y: Clinical results of combined treatment conformal high-dose-rate Iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy using staging lymphadenectomy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 684-690.
31. Hoskin PJ. High dose rate brachytherapy boost treatment in radical radiotherapy for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 285-288.
32. Kahmann F. Brachytherapie bei Prostatakarzinom. Eine Therapie erwächst den Kinderschuhen. *Uro-News* 2003; 4: 44-48.
33. Karnofsky DA. Clinical Evaluation of Anticancer Drugs. GANN Monograph 1967; 2: 223-231.
34. Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS, et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2869-2880.
35. Klosterhalfen H. Tumoren der Prostata und der Samenblasen. In: Gross R, Schmidt CG: Klinische Onkologie. Stuttgart, G. Thieme Verlag: 1985: 31.1-32.34.
36. Kovács G, Galalae R, Loch T, et al. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. Interdisciplinary Centre of Brachytherapy, Clinics of Radiation Therapy (Radiooncology), Kiel, Germany. *Strahlenther Onkol.* 1999 Jun;175 Suppl 2:87-8.
37. Kovács G, Wiegel T, et al. Interstitielle Brachytherapie bei Prostatakarzinom. In: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Leitlinien in der Radioonkologie. Klinische Brachytherapie. 1999 <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/052-012.htm> (Oktober 1999).
38. Kovi J, Mastofi FK, Heshmat MY, Enterline JP. Large acinar atypical hyperplasia and carcinoma of the prostate. *Cancer* 1988; 61: 555-561.

39. Krupski T, Petroni GR, Bissonette EA, Theoroescu D. Quality-of-life comparison of radical prostatectomy and interstitial brachytherapy in the treatment of clinically localized prostata cancer. *Urology* 2000; 55: 736-742.
40. Lechevallier E, Eghazarian C, Ortega JC, Roux F, Coulange C. Effect of digital rectal examination on serum complexed and free prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen. Service d'Urologie, Hôpital Salvator, Marseille, France. *Urology*. 1999 Nov;54(5):857-61
41. Lowsley OS. The development of the human prostate gland with reference to the development of other structures of the neck of the urinary bladder. *Am J Anat* 1912; 13: 299-349.
42. Martinez AA, Kestin LL, Stromberg JS, et al. Interim report of image-guided conformal high-dose-rate brachytherapy for patients with unfavorable prostate cancer: the William Beaumont Phase II Dose-Escalating Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 343-352.
43. Martin T, Kolotas C, Dannenberg T, et al. New intestinal HDR brachytherapy technique for prostata cancer: CT based 3D planning after transrectal implantation. *Radiother Oncol* 1999; 52: 257-260.
44. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, Gribble M, van Hollebeke L. High dose-rate after-loading ¹⁹²Iridium prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 525-533.
45. Mazhar D, Waxman J. Prostate Cancer. *Postgrad Med J* 2007; 78: 590-595.
46. McNeal JE, Bostwick DG, Kindrachuk AR, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet* 1986; I: 60-63.
47. MD Anderson Cancer Center. Prostate Cancer Early Detection. University of Texas. Version 2, 02.01.2005a.
48. MD Anderson Cancer Center. Prostate Cancer Treatment. University of Texas. Version 5, 02.01.2005b.
49. Meigooni AS, Nath R. A comparison of radial dose functions for 103Pd, 125I, 145Sm, 241Am, 169Yb, 192Ir and 137Cs brachytherapy sources. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 1125-1130.
50. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, et al. Brachytherapy in men aged < or = 54 years with clinically localized prostate cancer. *BJU Int*. 2006 Aug;98(2):324-8.
51. Morton RA, Steiner MS, Walsh PC. Cancer control following anatomical radical prostatectomy: an interim report. *J Urol* 1991; 145: 1197-1200.
52. Mostofi FK. Grading of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1975; 59:111-117.

53. Müller W. Stellenwert der laparoskopischen pelvinen Lymphadenektomie beim Lymphknotenstaging des lokoregionären Prostatakarzinoms. Eigene Untersuchungen an 160 Patienten. Med. Diss., Humboldt Universität, Berlin, 1997.
54. National Cancer Institute: Cancer Therapie Evaluation Programm. Common Toxicity Criteria Manual, Version 2.0 (CTC2), 1st. June 1999.
55. Oesterling J, Fuks Z, Lee CT, Scher HL: Cancer of the prostate. In: DeVita J, Hellman S, Rosenberg SA (Eds.): Cancer. Principles and Practice of Oncology. 5th Edition, Lippincott-Raven, 1997: 1322-1386.
56. Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW, Catalona WJ. Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels. Division of Urologic Surgery, Washington University School of Medicine, St. Louis Missouri, USA. J Urol. 1997 Jan;157(1):195-8.
57. Panser LA, Rhodes T, Girman CJ, et al. Sexual function of men ages 40 to 79 years: the Olmsted County Study of Urinary Symptoms and Health Status Among Men. J Am Geriatr Soc. 1995 Oct; 43(10):1107-11.
58. Pasteau O. Traitment du cancer de la prostate par le Radium. Rev Mal Nutr 1911: 363-367.
59. Roach M, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Jul 15;65(4):965-74.
60. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA. Early detecton of prostate cancer. Hum Pathol 1992; 23: 211-222.
61. Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland. Metzler-Poeschel Verlag, Stuttgart: Fachserie 12, Reihe 4, 1996: 26-34.
62. Vargas CE, Martinez AA, Boike TP, Spencer W, Goldstein N, Gustafson GS. High-dose irradiation for prostate cancer via a high-dose-rate brachytherapy boost: results of a phase I to II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Oct 1;66(2):416-23. Epub 2006 Jul 31.
63. Vijayakumar S, Chan T, Ray V, Grant T, Chiru P, Ray P. Guidelines for defining target volumes in radiation therapy of prostate cancer: a review and perspective. Onkologie 1993; 16: 389-406.
64. Wahlgren T, Brandberg Y, Häggarth L, Hellström M, Nilson S. Health-related quality of life in men after treatment of localized cancer with external beam radiotherapy combined with 192Ir brachytherapy: a prospective study of 93 cases using the EORTC questionnaires QLQ-C30 and QLQ-PR25. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 51-59.
65. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose Intensity Modulated Radiation Therapy for patients with clinically localized prostate cancer. J Urol 2006; 176: 1415-1419.

Erklärung

„Ich, Jan Gerrit Fielitz, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: ‚Akut- und Spättoxizität der kombinierten Strahlentherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostata-Karzinom‘ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

26.08.2008

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Danksagung

Mein besonderer Dank im Rahmen dieser Arbeit gilt Herrn OA Dr. med. Dirk Böhmer, dem Betreuer meiner Dissertation. Dr. Böhmer setzte sich für die Vollendung dieser Arbeit ein und wusste des Öfteren einen guten Rat für anstehende Probleme. Dies beweist ein großes Maß an Geduld, Hilfsbereitschaft und Freundlichkeit. Ich bin ihm zu großem Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt ebenbürtig aber auch meinen Eltern, Gabriele Fielitz-Ulm und Dr. Theodor Fielitz, die mich unermesslich und umfangreich unterstützt haben. Dieses Vertrauen und die regelmäßige Hilfe werde ich Ihnen niemals vergessen.

Im Endspurt der Arbeit konnte ich jederzeit auf die umfangreiche Unterstützung meiner geliebten Frau Ina setzen, die mir ein ums andere Mal die Kraft für das Finale mit auf den Weg gegeben hat.

Außerdem danke ich all denen, die mich bei der Erstellung meiner Dissertation begleitet haben, besonders meiner Schwester Roxane und dem Statistiker-Team (Institut für Medizinische Biometrie). Zudem der Abteilung für Strahlentherapie Charité-Mitte, hier natürlich besonders Herrn Prof. Dr. V. Budach, den Mitarbeitern der urologischen Abteilung in Berlin-Mitte, allen Mitarbeitern der zentralen Archive in Berlin-Mitte und Berlin-Spandau, sowie den Personen Prof. Dr. med. Deger, Marc H., Thomas F., Carsten G., Lutz und Petra K. die mich alle auf die eine oder andere Weise unterstützt haben.