

**Strahlentherapie des Prostatakarzinoms:
Therapieergebnisse nach perkutaner konformaler Bestrahlung
versus kombinierter Tele- und Brachytherapie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

vorgelegt von
Anne-Katrin Hofauer
(geb. Kirchner)
aus Leinefelde

2009

Angefertigt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Norbert Leipner
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Stefan C. Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 19.03.2009

Aus der Radiologischen Klinik
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Direktor: Prof. Dr. H. H. Schild

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Meiner Familie

A.	Einleitung	7
1.	Das Prostatakarzinom.....	7
1.1	Epidemiologie	7
1.2	Ätiologie.....	8
1.2.1	Genetische Faktoren.....	8
1.2.2	Hormonelle Faktoren	8
1.2.3	Ethnographische Faktoren.....	8
1.2.4	Diätetische Faktoren.....	8
1.3	Pathologie und Stadieneinteilung.....	9
1.3.1	Manifestationsformen	9
1.3.2	Histologische Typen.....	9
1.3.3	Metastasierung	10
1.3.4	Grading.....	11
1.3.5	Staging	11
1.4	Diagnostik	13
1.4.1	Symptome	13
1.4.2	Digitale rektale Untersuchung (DRE).....	13
1.4.3	Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS).....	14
1.4.4	Prostata-spezifisches Antigen (PSA).....	14
1.4.5	CT, MRT und PET/CT.....	18
1.4.6	Knochenszintigraphie.....	18
1.5	Therapie.....	19
1.5.1	Radikale Prostatektomie.....	19
1.5.2	Strahlentherapie.....	20
1.6	Lebensqualität	30
B.	Material und Methoden	32
C.	Ergebnisse	44
1.	Deskriptive Statistik	44
2.	Analytische Statistik	56
3.	Auswertung der Fragebögen	86
D.	Diskussion.....	96
E.	Zusammenfassung.....	112
F.	Anhang	114
G.	Tabellen.....	130
H.	Abbildungen.....	132
I.	Literaturverzeichnis.....	135
J.	Danksagung.....	160

Abkürzungen

ASTRO	American Society for Therapeutic Radiation and Oncology
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CT	Computertomographie
DRE	Digitale rektale Untersuchung
ED	Erektile Dysfunktion
HDR	High-Dose-Rate
IIEF	International Index of Erectile Function
IPSS	International Prostate Symptom Score
KM	Kaplan-Meier
LDR	Low-Dose-Rate
LHRH	Luteinisierendes Hormon-Releasing Hormon
LQIPSS	Life Quality International Prostate Symptom Score
MAB	Maximale Androgenblockade
MRT	Magnetresonanztomographie
N	Anzahl
PCA	Prostatakarzinom
PET	Positronen Emissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
QLQ	Quality of Life Questionnaire
RS	Raw Score
RT	Radiotherapie
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SPSS	Statistical Package of the Social Sciences
TRUS	Transrektale Ultraschalluntersuchung
TURP	Transurethrale Resektion der Prostata
UICC	Union International contre le Cancer
WHO	Weltgesundheitsorganisation

A. Einleitung

Das Prostatakarzinom ist in den westlichen Industrieländern der häufigste Tumor des älteren Mannes und zugleich die dritthäufigste Todesursache der an Krebs erkrankten Männern (Luboldt et al., 2001; Betz et al., 2004). Vor dem 50. Lebensjahr treten selten Prostatakarzinome auf (10%). Das mittlere Erkrankungsalter beträgt ca. 72 Jahre und die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 82 % (Krebsregister 2006). In der Entstehung des Prostatakarzinoms spielt neben genetischen, hormonellen und ethnographischen Faktoren auch die Ernährung eine Rolle. Da das Prostatakarzinom meist erst im fortgeschrittenen Stadium symptomatisch wird, ist das frühzeitige Erkennen der Erkrankung vor dem Auftreten von Symptomen mit entscheidend für die Heilungsaussichten. Aus diesem Grund sollte eine adäquate Diagnostik im Rahmen von Vorsorgeuntersuchungen ab dem 45. Lebensjahr erfolgen. Als kuratives Behandlungsverfahren des lokal begrenzten Prostatakarzinoms steht neben der radikalen Prostatektomie die Strahlentherapie zur Verfügung. Die Strahlentherapie kann entweder als dreidimensionale, konformale Bestrahlung mit und ohne High-Dose-Rate-Brachytherapie erfolgen oder in Form einer Low-Dose-Rate-Brachytherapie. Neben der Kuration ist auch die Erhaltung einer möglichst hohen Lebensqualität Ziel der Therapie. Eine Übereinstimmung über das optimale therapeutische Vorgehen bei Männern mit einem lokalisierten Prostatakarzinom ist noch nicht gefunden. Im Rahmen dieser Arbeit soll ein Vergleich der dreidimensionalen, konformalen Strahlentherapie mit und ohne Kombination der HDR-Brachytherapie erfolgen.

I. Das Prostatakarzinom

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist mit über 11.000 Sterbefällen im Jahr die fünfthäufigste Todesursache weltweit. Da etwa 40% der Prostatakarzinome klinisch inapparent bleiben, ist die Prävalenz weitaus höher. Auch die Inzidenzrate ist seit 1956 nachweislich steigend (Hölzel, 1995). So erkrankten in Deutschland beispielsweise 1991 noch etwa 16.000 Männer an einem Prostatakarzinom, während es 1995 schon 20.000 Neuerkrankungen zu verzeichnen gab. Heute werden in Deutschland etwa 48.650 Prostatakarzinome im Jahr diagnostiziert. Als Ursachen der Inzidenzsteigerung werden neben dem zunehmenden Alter der Patienten auch die Einführung neuer spezifischer Methoden in der Diagnostik des Prostatakarzinoms angesehen (Rifkin, 1998).

1.2 Ätiologie

Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist noch nicht bekannt. Folgende Faktoren werden als mögliche Ursachen diskutiert:

1.2.1 Genetische Faktoren

Eine familiäre Häufung des Prostatakarzinoms ist bereits bekannt. 10 bis 15% aller Prostatakarzinome sind hereditär bedingt (Pais et al, 2002; Waterbro und Bueschen, 1995). Ist ein Verwandter ersten Grades (Bruder, Vater) oder zweiten Grades (Onkel, Großvater) an einem Prostatakarzinom erkrankt, so hat derjenige ein zwei- bis dreimal höheres Risiko, ebenso ein klinisch manifestes Prostatakarzinom zu entwickeln; dazu wahrscheinlich 10 bis 20 Jahre früher (Hautmann und Huland, 1997).

1.2.2 Hormonelle Faktoren

Das Wachstum des Prostatakarzinoms ist androgenabhängig und kann im Tierversuch durch chronische Östrogen- und Androgengaben induziert werden (Hautmann und Huland, 1997). Bei fehlender testikulärer Funktion, wie sie bei Männern vorzufinden ist, die vor dem Eintritt in die Pubertät kastriert worden sind (Eunuchen), tritt kein Prostatakarzinom auf (Ross et al., 1983; Altwein, 1997)

1.2.3 Ethnographische Faktoren

Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz des Prostatakarzinoms geographische sowie ethnische Unterschiede aufweist. Schwarze Amerikaner aller Altersklassen haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, an einem Prostatakarzinom zu erkranken als weiße Amerikaner (Taylor et al., 1994, Ernster et al., 1977, Baquet et al., 1991). Des Weiteren ist die Inzidenz des Prostatakarzinoms in nordamerikanischen und nordeuropäischen Staaten deutlich höher als in osteuropäischen und asiatischen Staaten (Altwein, 1997).

1.2.4 Diätetische Faktoren

Die Ernährung scheint einen größeren Einfluss auf die Entwicklung eines Prostatakarzinoms auszuüben als die ethnische Herkunft (Whittemore et al., 1995). Eine fettreiche sowie eine kalorienreiche Kost erhöht das Erkrankungsrisiko ebenso wie eine faserarme, was aber nicht heißt, dass einer dieser Faktoren als spezifischer Auslöser für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms nachgewiesen werden konnte (Bravo et al., 1991; Heshmat et al, 1985; Kaul et al., 1987). Der Body-Maß-Index (BMI) und die Gesamtmenge der aufgenommenen Nahrung wurden als unabhängige Risikofaktoren ausgemacht. Adipöse Patienten zeigten bei Diagnosestellung ein jüngeres

Alter als normalgewichtige Männer (Gronberg und Damber, 1996). Eine protektive Wirkung wird ungesättigten Fettsäuren aus Fischöl, Phytoöstrogenen, Vitamin D, Vitamin E und Selen zugeschrieben (Hammerer et al., 2000).

1.3 Pathologie und Stadieneinteilung

1.3.1 Manifestationsformen

Nach den verschiedenen klinischen Entwicklungsstadien des Prostatakarzinoms werden folgende vier Manifestationsformen unterschieden:

Tabelle 1: Unterscheidung der Manifestationsformen des Prostatakarzinoms (Helpab und Rübgen, 1998)

Inzidenzielles Prostatakarzinom	Es präsentiert sich als Zufallsbefund ohne klinischen Verdacht, z.B. im Rahmen einer transurethralen Resektion (TURP) oder Adenomenukleation. Der Palpationsbefund ist unauffällig, und die PSA-Serumkonzentration liegt im Normbereich.
Latentes Prostatakarzinom = klinisch inapparentes Karzinom	Es wird bei der Aufarbeitung der Prostata im Rahmen einer Autopsie entdeckt, ohne zu Lebzeiten je klinisch manifest geworden zu sein.
Okkultes Prostatakarzinom	Hierbei tritt das Prostatakarzinom erstmals in Form einer Metastase in Erscheinung. Symptome des Primärtumors liegen nicht vor.
Klinisch manifestes Prostatakarzinom	Ein rektal palpabler Tumor und/oder Erhöhung des prostata-spezifischen Antigens (PSA) sind zu finden. In den meisten Fällen hat der Patient bei Diagnosestellung keine klinischen Symptome und Beschwerden.

1.3.2 Histologische Typen

In der Bundesrepublik Deutschland wird heute die histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms entsprechend den Kriterien von Dhom durchgeführt, der zwischen uniformen und pluriformen Prostatakarzinomen unterscheidet (Altwein, 2001; Dhom, 1981). Ergänzt wird diese Einteilung durch seltenere histologische Typen, wie z.B. durch Denis et al. (1995) beschrieben. Die histomorphologische Klassifikation erfolgt in Abgleichung mit der Tumorarchitektur, da sich damit die Malignität des Tumors abschätzen lässt. Unberücksichtigt bleiben dabei zytologische Veränderungen, insbesondere der Grad der Kernaplasie. Folgende histologische Typen werden unterschieden:

Uniformes Prostatakarzinom

- Hoch differenziertes Adenokarzinom
- Wenig differenziertes Adenokarzinom
- Kribriiformes Karzinom

- Solides, undifferenziertes Karzinom

Pluriformes Prostatakarzinom

- Hoch und wenig differenziertes Adenokarzinom
- Kribriiformes und solides Karzinom
- Kribriiformes Muster in anderen Typen
- Andere Kombinationen

Seltene Formen des Prostatakarzinoms

- Azinäres Adenokarzinom
- Duktales Adenokarzinom
- Muzinöses Adenokarzinom
- Transitionalzellkarzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Neuroendokriner Tumor
- Kleinzelliges anaplastisches Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom

1.3.3 Metastasierung

Das Prostatakarzinom breitet sich zuerst in der äußeren und mittleren Organzone aus. Gegen Ende der intraprostatichen Ausbreitung wird der periurethrale, innere Drüsenbereich infiltriert (Kastendieck, 1980). Die Kapsel der Prostata kann schon sehr früh betroffen sein. Zu einem Kapseldurchbruch mit Infiltration des Rektums kommt es aber wegen der natürlichen Barriere der Denonvillier'schen Faszie nur verzögert. Das Risiko der Tumorausdehnung in Samenblasen, Blasenboden und regionären Lymphknoten nimmt mit Penetration der Kapsel zu, was zudem die Prognose verschlechtert.

Das Prostatakarzinom metastasiert sowohl lymphogen als auch hämatogen, wobei im Allgemeinen zuerst die lymphogene Aussaat erfolgt. Die Lymphknoten der Fossa obturatoria bilden die erste Station in der lymphogenen Streuung und werden deshalb beim Lymphknotenstaging als Indikator für eine positive oder negative Lymphknotenausbreitung genommen (Hautmann und

Huland, 1997). Die Wahrscheinlichkeit, Fernmetastasen zu entwickeln, wird durch das Auftreten von Lymphknotenmetastasen beträchtlich erhöht und hat somit einen entscheidenden Einfluss auf die Prognose (Gervasi und Malta, 1989). Bevorzugter Ort der hämatogenen Streuung ist vornehmlich das Skelettsystem und hier insbesondere das Becken und die Wirbelsäule. Etwa 10 bis 15% der Patienten weisen bei Diagnosestellung bereits ossäre Metastasen auf (Helpap und Rüb- ben 1998).

1.3.4 Grading

Das Grading teilt Tumorzellen und Tumorgewebe nach ihrem Differenzierungsgrad ein. Für die Prognose des Prostatakarzinoms stellt dieser Malignitätsgrad einen wichtigen Parameter dar. Die gängigsten Einteilungen sind die Klassifikation nach Gleason et al. (1974), das Grading-System der WHO und das Grading-System des Pathologisch-Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzi- nom“ von Helpap et al. (1989). Die Gradeinteilung gemäß dem sogenannten Gleason-Score betrachtet den Grad der glandulären Differenzierung und die Beziehung der Drüsen zum Stroma. Viele Tumoren wachsen multifokal und weisen verschiedene Grade auf. Deshalb werden die Grade des größten und zweitgrößten Tumorareals addiert, und aus der Summe dieser beiden Werte (= Gleason Grade) ergibt sich dann ein Wert zwischen 2 und 10, der als Gleason-Score bezeichnet wird. Die Parameter des WHO-Gradings sind zum einem der Grad der drüsigen Diffe- renzierung und zum anderen der Grad der Kernaplasie. Der histologische Differenzierungsgrad reicht von G1 (gut differenziert) bis G3 (undifferenziert). Das System des Pathologisch- Urologischen Arbeitskreises „Prostatakarzinom“ berücksichtigt histologische Parameter (Wachs- tumsmuster bzw. Architektur des Tumorgewebes) und zytologische Parameter (Grad der Ker- naplasie), die jeweils getrennt bestimmt und entsprechenden Beurteilungsziffern zugewiesen werden. Die Bewertungsziffern werden addiert und der Tumor nach Maßgabe dieses Summen- wertes graduiert. Auch hier reicht der Malignitätsgrad von G1 (gut differenziert) bis G3 (undiffe- renziert) (Helpap und Weissbach, 1984). Allen Grading-Systemen gemein ist der Umstand, dass durch die Stanzbiopsie zum Teil nur kleine und uniforme Anteile eines wesentlich größeren und heterogenen Prostatakarzinoms diagnostisch erfasst werden können, wodurch es häufig zu einer Unterschätzung des endgültigen Malignitätsgrades kommt.

1.3.5 Staging

Zu den primären Staginguntersuchungen des Prostatakarzinoms zählen die digitale rektale Unter- suchung (DER), der prostataspezifische Antigen-Wert (PSA-Wert), der transurethrale Ultraschall

(TRUS) und das Knochenszintigramm. In besonderen Fällen können diagnostische Verfahren wie die Computertomographie und die Kernspintomographie die Staginguntersuchungen ergänzen. Die klinische und pathologische Stadieneinteilung des Prostakarzinoms bezieht sich auf die Ausbreitung des Tumors im Hinblick auf die anatomischen Grenzen. In Deutschland wird nach dem TNM-Schema der UICC („Union International contre le Cancer“) und in den USA zum Teil noch nach dem amerikanischen System nach Whitmore-Jewett oder AJCC (American Joint Committee on Cancer) eingeteilt. Das UICC-Schema wird seit 1987 international eingesetzt und wurde zuletzt 2002 modifiziert (Altwein und Mohandessi, 2003).

Tabelle 2: TNM-Klassifikation der UICC und des Amerikanischen Systems des Prostakarzinoms (Wittekind et al., 2002)

TNM 2002		Amerikanisches System AJCC System
TX	Keine Beurteilung möglich	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	A0 Stadium 0
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor	
T1a	Zufälliger histologischer Befund in 5% oder weniger des resezierten Gewebes	A1 Stadium I
T1b	Zufälliger histologischer Befund in mehr als 5% des entnommenen (resezierten) Gewebes	A2
T1c	Tumor durch Biopsie diagnostiziert	
T2	Tumor auf Prostata begrenzt	Stadium II
T2a	Tumor infiltriert die Hälfte eines Lappens oder weniger	B1
T2b	Tumor infiltriert mehr als die Hälfte eines Lappens	B2
T2c	Tumor infiltriert in beide Lappen	B3
T3	Überschreitung der Organkapsel	Stadium III
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung	C1/C2
T3b	Samenblaseninfiltration	C2
T4	Tumor ist fixiert oder infiltriert benachbarte Strukturen	C3 Stadium IV
	Metastasen	
NX	Regionale Lymphknoten nicht beurteilbar	
N0	Keine regionalen Lymphknoten befallen	
N1	Regionaler Lymphknotenbefall	D1
Mx	Nicht beurteilbar	
M0	Keine Fernmetastasen	
M1	Fernmetastasen vorhanden	D2

Bei bereits prostatektomierten Patienten ist es für eine weitere Behandlung von Bedeutung, ob der Tumor vollständig entfernt wurde. Zu diesem Zweck wird der Residualtumor (R) beurteilt:

- RX Residualtumor nicht beurteilbar
- R0 Kein Residualtumor
- R1 Mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
- R2 Makroskopisch nachgewiesener Residualtumor

1.4 Diagnostik

1.4.1 Symptome

Das frühzeitige Erkennen des Prostatakarzinoms vor dem Auftreten von Symptomen ist mit entscheidend für die Heilungsaussichten, da die Symptome meist bereits Hinweis auf ein fortgeschrittenes Stadium sind. Folgende Symptome können auftreten:

- Abgeschwächter Harnstrahl
- Startschwierigkeiten beim Wasserlassen
- Harnverhalt
- Häufiges und/oder nächtliches Wasserlassen
- Blut im Urin (Jurincic-Winkler und Klippel, 1991)

Kreuz-, Flankenschmerzen und Ischiasbeschwerden können bereits Hinweise auf eine Ausbreitung des Prostatakarzinoms im Becken, Bauch und den Knochen sein. Die Chancen zur frühzeitigen Entdeckung dieses Tumors und damit die Heilungsaussichten und Überlebenszeit können durch die kombinierte Durchführung einer „diagnostischen Trias“ (DRE, TRUS und PSA-Bestimmung) erhöht werden. Sollte ein suspekter Befund auftreten, erfolgt die Sicherung der Diagnose bioptisch mittels TRUS-Biopsie oder zytologisch durch Feinnadelpunktion (Mc Neal, 1981; Bichler, 1993; Altwein und Mohandessi, 2003).

1.4.2 Digitale rektale Untersuchung (DRE)

Die DRE ist als einfache Screening-Methode in der Erkennung des Prostatakarzinoms anerkannt. Jedoch entziehen sich Tumoren mit einem Volumen $< 0,5$ ml und solche, die sich in der Transitionalzone entwickeln, der Erfassung durch die DRE. Folglich werden meist nur fortgeschrittene Karzinome entdeckt (Bichler, 1993). Die Untersuchung erfolgt in Knie-Ellenbogen-Lage, Seitenlage, Steinschnittlage oder bei nach vorne gebeugtem Oberkörper des Patienten. Die Prostata wird in ihrer Größe, Konsistenz, Abgrenzbarkeit, Oberfläche, Verschiebbarkeit der Rektum-

schleimhaut und Druckschmerzhaftigkeit beurteilt (Hautmann und Huland, 1997). Suspekt, jedoch keineswegs spezifisch für ein Prostatakarzinom, gelten harte, knotige Bezirke der Prostata. Als Ursache eines positiven Tastbefundes kommen neben dem Prostatakarzinom auch gutartige Erkrankungen der Prostata wie zum Beispiel die granulomatöse Prostatitis, Prostatatuberkulose und Prostatasteine in Betracht (Bartels et al., 1992). So wird die Sensitivität dieser Untersuchung je nach prospektiver Studie mit 69-92%, die Spezifität mit 48-89% angegeben (Adolphs, 1991).

1.4.3 Transrektale Ultraschalluntersuchung (TRUS)

Bei der transrektalen Sonographie wird ein Spezial-Schallkopf in Form eines Stabes in den Enddarm eingeführt, um die Prostata in Längs- und Querrichtung untersuchen zu können. Außerdem erlaubt die TRUS-Untersuchung die Beurteilung einer Samenblaseninfiltration durch das Prostatakarzinom und die Volumenbestimmung der Prostata. Das auf diese Weise gemessene Prostatavolumen kann zur Bestimmung der gesamten und freien PSA-Prostata volumendichte verwendet werden. Ca. 40% der Karzinome erscheinen als hypodense Areale, 40% sind isodens und 30% hyperdens. Echoarme Zonen gelten zwar als typische Zeichen einer Malignität, aber auch die BPH, Prostatitis, Gefäße und Zysten können ein ähnliches Bild erzeugen. Die TRUS (transrektale Ultraschalluntersuchung) ist aufgrund der zu geringen Spezifität nicht als alleiniges Untersuchungsverfahren geeignet (Paul et al., 1995). Befindet sich das auffällige Areal in der peripheren Zone, sollte auf jeden Fall eine bioptische Abklärung erfolgen, die direkt während der TRUS-Untersuchung mit Hilfe einer Biopsiepistole erfolgen kann (Hautmann und Huland, 1997).

1.4.4 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das PSA hat die früher häufig verwendete prostataspezifische saure Phosphatase als Marker verdrängt. 1979 wurde ein Antigen erstmals aus dem menschlichem Prostatagewebe extrahiert, welches nur dort nachgewiesen werden konnte. Daher gelangte es zu dem Namen prostataspezifisches Antigen (Wang et al., 1997). Später zeigte sich jedoch, dass es auch von Pankreas- und Mammagewebe exprimiert werden kann, was jedoch für klinische Fragestellungen zu vernachlässigen ist (Pannek und Partin, 1997). Das PSA ist demnach als organspezifischer, jedoch nicht tumorspezifischer Tumormarker anzusehen (Ablin, 1997). Es ist eine Glykoprotein-Serin-Protease mit einem Molekulargewicht von 30.000 Dalton und ein Mitglied der humanen Kallikrein-Familie. Das PSA wird aus den Drüsenzellen der Prostataazini freigesetzt und dient durch Spaltung des Seminogelin I und II sowie Fibronektin in erster Linie der Verflüssigung des Ejakulats und der Mortalitätssteigerung der Spermien. Die Expression von PSA (Prostataspezifisches Antigen) wird genetisch gesteuert und durch Testosteron und Dihydrotestosteron stimuliert (Watt

et al., 1986; Robert et al., 1997; Guinan et al., 1980). Im Serum kann es durch Radio- oder Enzymimmunassay nachgewiesen werden, wobei zahlreiche (zurzeit über 80) Testsysteme, sogenannte Kits, auf dem Markt sind und diese zu schwankenden Normbereichen (2,5-7 ng/ml) führen (Hautmann und Huland, 1997). Der internationale Standard bezieht sich meist auf den Hybritech Tandem Kit, der einen Normalwert bis 4 ng/ml vorsieht. Es hat sich gezeigt, dass in Kombination mit der Größenzunahme der Prostata im Alter auch der PSA-Wert ansteigt, weshalb man mit Hilfe von Reihenuntersuchungen versucht, altersspezifische Grenzwerte für das PSA festzulegen (Lilja et al., 1991). So finden sich bei Oesterling et al. (1993) folgende definierte Werte:

Tabelle 3: Altersspezifische Grenzwerte des PSA-Wertes nach Oesterling et al. (1993)

Alter (Jahre)	PSA-Grenzwert (ng/ml)
40-49	2,5
50-59	3,5
60-69	4,5
70-79	6,5

Vor allem bei jungen Männern (< 60 Jahre) scheint es so zu einer vermehrten Aufdeckungsrate lokal begrenzter Tumore zu kommen (Partin et al., 1996).

Aber nicht nur das Alter hat einen Einfluss auf den PSA-Wert, sondern viele andere Faktoren auch. So kommt es zu einem Anstieg des Wertes bei einem Karzinom, einer BPH (was übrigens der häufigste Grund für eine Serum PSA-Wert Erhöhung ist), pharmakologischen Therapien, bei Prostatitis sowie nach Ejakulation. Auch urologische Untersuchungen wie die Zytoskopie und die Feinnadel-Biopsie können eine PSA-Wert-Erhöhung zur Folge haben (Oremek und Seiffert, 1996). Um einen möglichst aussagekräftigen Wert zu bekommen, sollte die Blutabnahme erfolgen

- vor einer DRE oder eine Woche nach einer erfolgten DRE,
- 48 Stunden nach Ejakulation,
- frühestens sechs Wochen nach erfolgter Biopsie oder TURP,
- frühestens eine Woche nach Massage der Prostata,
- vor oder erst eine Woche nach TRUS oder Zystoskopie und
- vor zeitlich ausgedehntem Radfahren (Klobeck et al., 1989).

Die Unterscheidung zwischen benigner und maligner Erkrankung fällt besonders in den Graubereichen zwischen 4-10 ng/ml schwer. In diesem Bereich befinden sich ca. 20% der Männer mit einer symptomatischen benignen Prostatahyperplasie und 25 bis 35% der Patienten weisen ein Karzinom auf. Bei PSA-Werten > 10 ng/ml steigt der Prozentsatz der Prostatakarzinome auf 50 bis 80%, zudem werden nur ein Drittel der Karzinome in einem organbegrenzten Stadium diagnostiziert (Kleer und Oesterling, 1993).

Obwohl das PSA (Prostata-spezifisches Antigen) in der heutigen Zeit der effektivste Tumormarker ist, fanden sich bei ca. 20% der Patienten mit einem histologisch gesicherten Prostatakarzinom keine PSA-Wert-Erhöhungen (Richie et al., 1993). Auch deshalb sollte auf die DRE (digitale rektale Untersuchung) nicht verzichtet werden, da hierdurch diese sogenannten PSA-negativen Tumoren entdeckt werden können. Um die Spezifität und damit die Aussagekraft des PSA-Wertes verbessern zu können, wurde das Antigen in seine molekularen Formen differenziert. 10 bis 30% des Gesamt-PSA liegen im Serum als freies, nicht gebundenes Molekül (fPSA) vor. Das übrige PSA zirkuliert an Proteaseinhibitoren gebunden als cPSA (Partin et al., 1996; Luderer et al., 1995). Einen diagnostischen Vorteil gegenüber dem Bestimmen des PSA bringt das fPSA aber erst durch Bildung des Quotienten fPSA/PSA. Dieser ist bei einem Prostatakarzinom erniedrigt, wohingegen er bei einer BPH (benigne Prostatahyperplasie) erhöht ist (Catalona et al., 1995). Weiterhin dienen die PSA-Dichte (PSA density) und die PSA-Anstiegsgeschwindigkeit (PSA velocity) zur Verbesserung der Spezifität und Sensitivität des prostata-spezifischen Antigens.

PSA density

Da eine Karzinomzelle im Vergleich zu einer gesunden Epithelzelle etwa 20 mal so viel PSA (Prostata-spezifisches Antigen) produziert, nimmt das Serum-PSA proportional zum Tumolvolumen zu. Aufgrund dieser Korrelation bildet man hier den Quotienten aus Gesamt-PSA-Serumspiegel und dem Prostata-volumen. Ein Quotient von über 0,15 wurde als karzinomverdächtig gewertet und galt als Indikation für eine Prostatastanziopsie (Benson et al., 1992; Beduschi und Oesterling, 1997). Leider zeigten Untersuchungen von Catalona et al. (1994) und von Brawer (1995) dass weder die Sensitivität von 51% noch die Spezifität von 58% bei der Diagnose des Prostatakarzinoms gegenüber der alleinigen PSA-Bestimmung zugenommen haben. Dies kommt vor allem durch die hohe Variabilität in der untersucher- und geräteabhängigen Volumenbestim-

mung der TRUS sowie durch die altersbedingten Unterschiede der PSA-Werte zustande (Pannek und Partin, 2000).

PSA velocity

Das Konzept der PSA velocity basiert auf der Messung von drei PSA-Serumspiegeln innerhalb einer Zweijahresperiode. Kommt es innerhalb eines Jahres zu einem PSA-Anstieg von über 0,75 ng/ml bzw. über 20%, so gilt dies als karzinomverdächtig (Carter et al., 1992; Oesterling et al., 1993). Es konnten signifikante Unterschiede in der velocity zwischen Prostatakarzinompatienten und jenen mit einer BPH schon bis zu neun Jahren vor Diagnosestellung des Prostatakarzinoms beobachtet werden. Eine wichtige Rolle spielt das PSA (Prostata-spezifisches Antigen) überdies in der Tumornachsorge als Parameter zur Verlaufsbeurteilung und Therapiekontrolle. Nach radikaler Prostatektomie weisen PSA-Werte $> 0,2$ ng/ml auf eine inkomplette Tumorentfernung mit Persistenz lokaler oder metastatisch peripherer Prostatakarzinomherde hin (Oesterling et al., 1988). Dabei spricht ein rascher Anstieg eher für eine eingetretene Fernmetastasierung und damit für eine schlechte Prognose, während ein langsamer Anstieg der Serumwerte das Indiz für ein Lokalrezidiv ist (Wirth und Pilarsky, 1995). Es wird daher empfohlen, innerhalb des ersten Jahres nach einer radikalen Prostatektomie alle drei Monate PSA-Kontrollen durchzuführen und anschließend die Kontrollen in halbjährlichen Abständen fortzusetzen (Oh et al., 1999). Nach kurativer Bestrahlung korreliert der sogenannte PSA-Nadir (=Fuß- oder Tiefpunkt) mit der Prostatakarzinom-Rezidivrate (Zagars und Eschenbach, 1993). Lange Zeit galt bei radiotherapeutischen Verfahren die 1997 veröffentlichte ASTRO-Definition, nach der ein Rezidiv nach drei aufeinander folgenden PSA-Anstiegen nach Erreichen des Nadirs festzustellen sei. Dadurch war es möglich, Ergebnisse verschiedener Therapien und Techniken in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms zu vergleichen. Jedoch führte diese Definition in der Nachsorgephase lange Zeit zur Überbehandlung vieler Patienten durch zu kurze Kontrollintervalle des PSA und nur ganz geringe Anstiege auf niedrigem PSA-Gesamtniveau (Zelevsky, 2006). Somit waren verschiedene Studien auf der Suche nach neuen Definitionen, die sensitiver und spezifischer sein sollten (Messer et al., 2004). Schließlich einigten sich die ASTRO und RTOG auf eine neue Definition, die das Rezidiv als einen Anstieg des Nadirs um mindestens 2 ng/ml beschreibt. Kuban et al. (1995) wie Merrick et al. (1999) und andere wiesen darauf hin, dass ein sogenanntes „Bounce-Phänomen“ (kurzzeitiger PSA-Anstieg nach Therapie mit anschließendem Wiederabsinken) jedoch auch noch höher als 2 ng/ml ausfallen kann und somit die Gefahr einer voreiligen Behandlung gegeben ist. Drei Monate nach Ende der Bestrahlung erleiden bei PSA-Werten < 2 ng/ml nur 20% der Patienten

einen PSA-Wiederanstieg, während es bei PSA-Werten zwischen 2 bis 10 ng/ml bereits 58% sind, und bei einem Nadir > 10 ng/ml weisen sogar 100% der Männer einen PSA-Anstieg oder ein Rezidiv auf (Zagars und Eschenbach, 1993). Vor der PSA-Wert Bestimmung sollte immer die Frage der therapeutischen Konsequenz gestellt werden, da so unnötige Kosten und eine nicht zu unterschätzende psychologische Belastung der Patienten im Falle erhöhter PSA-Werte vermieden werden kann.

1.4.5 CT, MRT und PET/CT

Weder die Computertomographie (CT) noch die Magnetresonanztomographie (MRT) eignen sich zur Erfassung früher Stadien des Prostatakarzinoms. Auch eine sichere Abgrenzung des Karzinoms gegenüber der BPH (benigne Prostatahyperplasie) ist nicht möglich (Hrick, 1991; Ling et al., 1986). Die Sensitivität bezüglich der Darstellung von Lymphknotenmetastasen wird in verschiedenen Studien für die CT-Untersuchung zwischen 17 und 100% angegeben und für die diagnostische Genauigkeit bezüglich der Infiltration von Nachbarorganen zwischen 47 und 73%. Bei der Erfassung des lokal oder systemisch fortgeschrittenen Prostatakarzinoms variieren beim MRT die Angaben zur diagnostischen Genauigkeit zwischen 60 und 85% (Bezzi et al., 1988; Weinermann et al., 1983). Dennoch kommt beiden Verfahren eine gewisse Bedeutung in der Diagnostik des Prostatakarzinoms zu, besonders dann, wenn prognostische Faktoren wie großes Tumolvolumen und hoher PSA-Wert auf ein fortgeschrittenes Tumorstadium hindeuten. Eine weitere Indikation für eine MRT Untersuchung der Prostata ist die Verlaufsbeurteilung bei steigenden PSA-Werten nach Radiatio, Hormontherapie oder nach radikaler Prostatektomie (Wetter et al., 2004). Zur Beurteilung der Lymphknoten kann aber zusätzlich eine PET/CT-Untersuchung mit dem radioaktiven Marker 11-C-Cholin die Sensitivität verbessern. Ebenso ist die Bestimmung des Tumorstadiums N mittels einer pelvinen Lymphknotendisektion möglich (Breul et al., 2003; Stenzl, 2004).

1.4.6 Knochenszintigraphie

Die Knochenszintigraphie ist derzeit die wichtigste Untersuchung zum Ausschluss von Knochenmetastasen und empfindlicher als röntgenologische Skelettuntersuchungen (Altwein und Mohandessi, 2003). Eine Indikation stellen nach Ansicht von Shearer PSA-Werte > 20 ng/ml dar, da bei einem PSA-Wert < 20 ng/ml angenommen werden darf, dass eine Tumorprogression unwahrscheinlich ist (Shearer, 1991). Breul et al. (2003) und Stenzl (2004) zufolge wird eine Knochenszintigraphie bereits bei PSA-Werten > 10 ng/ml als notwendig angesehen. Bei PSA-Werten von ≥ 40 ng/ml ist in 20% der Fälle mit einem positiven Befund zu rechnen (Chybrowski

et al., 1991). Die Sensitivität liegt bei nahezu 100%, die Spezifität ist hingegen weitaus geringer, was sich dadurch erklären lässt, dass es auch bei anderen Erkrankungen, wie zum Beispiel Frakturen oder Entzündungen, zu einem erhöhten Knochenstoffwechsel kommen kann. Hier können gezielte Röntgenaufnahmen zur Differenzierung beitragen (Kurth und Rübber, 1991).

1.5 Therapie

Je nach Staging, Grading, Alter und Lebenserwartung sowie begleitender Komorbidität und Therapiewunsch des Patienten kann ein kuratives, palliatives oder ein abwartendes Therapiekonzept gewählt werden (Altwein und Mohandessi, 2003). Da das Prostatakarzinom häufig ein sehr langsam wachsender Tumor ist und besonders im hohen Alter auftritt, verstirbt ein Großteil der Patienten an tumorunabhängigen Erkrankungen (Whitmore, 1973). Mit kurativer Zielsetzung ist das lokal begrenzte Prostatakarzinom bei Patienten in gutem Allgemeinzustand und mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von mindestens 10 Jahren zu therapieren. Zur Verfügung stehen hier die radikale Prostatektomie mit regionärer Lymphknotenausräumung sowie die Strahlentherapie. Ist wie bei systemisch fortgeschrittenen Tumorstadien eine Heilung nicht mehr möglich, so wird man ein palliatives Therapiekonzept, wie den operativen oder medikamentösen Entzug der männlichen Sexualhormone wählen. Ziel dabei ist es, dem Patienten in der verbleibenden Zeit vor allem eine möglichst hohe Lebensqualität zu bieten sowie das Tumorwachstum zu verlangsamen. Eine abwartende Haltung (watchful waiting) kann bei älteren Patienten mit kleinen und gut differenzierten Karzinomen eingenommen werden, sofern der Tumor engmaschig mittels DRE, TRUS und PSA kontrolliert wird.

1.5.1 Radikale Prostatektomie

Die Radikaloperation der Prostata ist derzeit neben der Bestrahlung die Therapie der Wahl beim lokal begrenzten Prostatakarzinom (Zincke et al., 1994). Es wird die gesamte Prostata einschließlich der Samenblasen mit den Ampullen der Duktus deferentes (Prostatovesikulektomie) sowie einer Manschette des Blasenhalbes und die Denouvillier'sche Faszie chirurgisch entfernt. Anschließend erfolgt die Reanastomosierung von Blasenhalbes und Urethra. Der Zugang kann retropubisch oder perineal erfolgen. Millin beschrieb 1945/46 erstmals den retropubischen Operationszugang, welcher heute bevorzugt gewählt wird, da die Entfernung der regionären (obturatorischen) Lymphknoten vor Radikaloperation möglich ist. Die Lymphadenektomie ist die einzig verlässliche Methode, den Lymphknotenstatus zu erfassen. Walsh et al. beschrieben 1983 erstmals eine Operationstechnik, die die Gefäßnervenbündel zur Versorgung der Corpora cavernosa des Penis schont und damit die Potenz der Patienten oftmals erhalten kann. Zu beachten ist den-

noch, dass dabei die Erhaltung der Potenz nicht auf Kosten der Radikalität gehen darf. Die Mortalität der radikalen Prostatektomie liegt unter 2% und die intraoperative Komplikationsrate bei etwa 5%. Weitaus häufiger treten Spätkomplikationen wie die Harninkontinenz (bei 30 bis 40% in den ersten Wochen, bei 7,7% nach einem Jahr) sowie die erektile Dysfunktion (50 bis 90%) auf (Deutsche Gesellschaft für Urologie, 2006).

Nach vollständiger Entfernung der Prostata bei nicht metastasiertem PCA betrug in retrospektiven Studien die 5-Jahres-Überlebensrate 80%, die 10-Jahres-Überlebensrate 70% und die 15-Jahres-Überlebensrate 60% (Zincke et al., 1994). Kontrovers wird die radikale Prostatektomie bei Patienten mit einem PSA-Wert über 20 ng/ml oder einem T3-Stadium von diskutiert. Mit Hilfe einer Studie von Vaidya et al. (2000), bei der bei einem PSA-Mittelwert von 28 ng/ml die Rezidivrate 21% betrug, konnte gezeigt werden, dass die radikale Prostatektomie durchaus eine kurative Option darstellen kann. Auch die retrospektive Studie von Frazier et al. (1994) konnte nach Durchführung einer RPE bei N1-Stadien eine Verlängerung der Überlebenszeit nachweisen. Um das bestmögliche Resultat zu erzielen, sollte in die endgültige Therapieentscheidung von Patienten im N1-Stadium das Alter, mögliche Begleiterkrankungen und die geschätzte Lebenserwartung des Betroffenen mit einbezogen werden.

1.5.2 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie wird bereits seit über 100 Jahren gegen bösartige Tumore eingesetzt und ist eine der tragenden Säulen der Onkologie. Ziel der Strahlentherapie ist es, die Teilung der Tumorzellen zu verhindern bzw. die Tumorzellen absterben zu lassen. Auch dort, wo eine Heilung der Tumorerkrankung nicht mehr möglich ist, kann die Strahlentherapie oftmals die Symptome lindern und damit die Lebensqualität der Betroffenen verbessern.

1.5.2.1 Physikalische Grundlagen

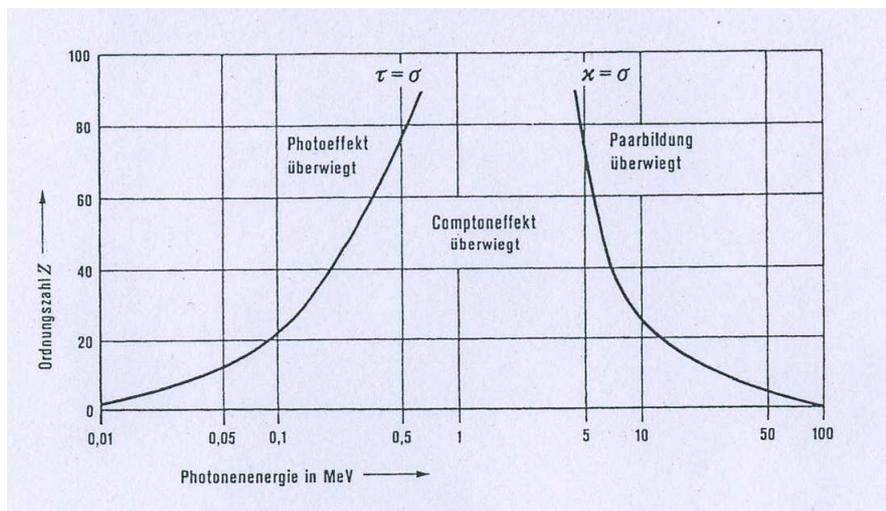
Strahlen kann man unter anderem nach ihrem linearen Energietransfer (LET) unterscheiden. (LET = Energieabgabe entlang des Weges beim Durchtritt durch Materie)

α - Strahlen, Protonen und schwere Teilchen gehören alle zu den dicht ionisierenden Strahlen. Ihr LET ist hoch. Diese Strahlen eignen sich aufgrund der geringen Halbwertschichtdicken besonders zur Behandlung von Tumoren auf der Körperoberfläche. Strahlen mit geringem LET, d.h. locker ionisierende Strahlen wie Kobalt-60-oder ultraharte Röntgenstrahlen, haben bei gleicher Energie eine größere Eindringtiefe als dicht ionisierende Strahlen. Sie eignen sich deshalb besonders gut zur Behandlung von Tumoren im Körperinneren. Quellen ionisierender Strahlen sind der radioak-

tive Zerfall und die Teilchenbeschleunigung. Bei der Wechselwirkung ionisierender Strahlen mit der Materie findet primär der Compton Effekt statt, da das Körpergewebe zum überwiegenden Teil aus leichten Elementen (C, N, O, H, S, P) besteht. Der Eintritt des Compton Effekts setzt voraus, dass die Photonenenergie in Relation zur Bindungsenergie der Elektronen groß ist. Dies ist bei den Elektronen der äußeren Schale leichter Elemente der Fall. Die Wellenlängenänderung, die ein Photon bei einer Comptonstreuung erfährt, ist nur vom Streuwinkel abhängig. Bei 180° erreicht die Änderung der Wellenlänge ein Maximum. Allerdings ist die Änderung der Energie zusätzlich von der Frequenz, d.h. von der Energie des Photons, abhängig. Bei Photonen mit einer Energie von 5 MeV und mehr werden bei einem Compton Effekt mit einem Streuwinkel von 180° circa 95% der Energie abgegeben und auf das Compton Elektron übertragen. Bei hochenergetischen Photonen ist ein Streuwinkel von 180° selten. Hierdurch wird bei der Strahlentherapie ein steiler Dosisabfall am Rande des Bestrahlungsfeldes ermöglicht. Die Energieabnahme der Photonen des röntgendiagnostischen Bereichs durch den Compton Effekt ist wesentlich geringer als bei hochenergetischen Brems- oder γ - Strahlen.

Neben dem Compton Effekt spielen bei der Wechselwirkung ionisierender Strahlen mit der Materie der Photoeffekt und die Paarbildung eine Rolle. Photoeffekt findet an Elektronen statt, deren Bindungsenergie in etwa bis zur Größenordnung der Photonenenergie reicht. Somit wären bei einer Photonenenergie von 0,1 MeV die K- Elektronen die schwersten Elemente. Die Paarbildung hingegen setzt eine Photonenenergie von mindestens der doppelten Ruheenergie eines Elektrons voraus. Zusammenfassend kann man sagen, dass beim Durchgang von Photonen durch Materie sich die drei beschriebenen Effekte überlagern. Bei kleineren Photonenenergien dominiert der Photoeffekt, bei mittleren der Compton Effekt und bei großen Photonenenergien die Paarbildung (Nachtigall, 1970). Die nachfolgende Abbildung zeigt die Wirkungsbereiche der drei Effekte.

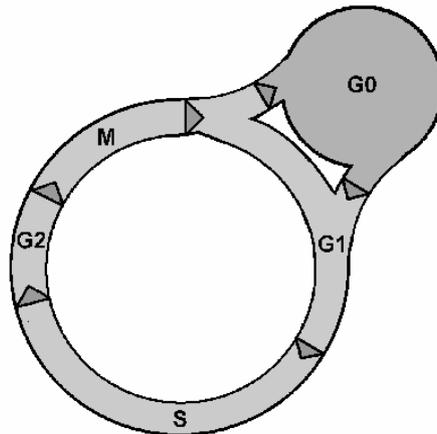
Abbildung 1: Wirkungsbereiche des Photoeffektes, Comptoneffektes und der Paarbildung beim Durchgang von Photonen durch Materie (Nachtigall, 1970)



1.5.2.2 Biologische Grundlagen

Trifft radioaktive Strahlung auf den menschlichen Körper, so wird ein Teil der Strahlung von den Zellen absorbiert. Dadurch kommt es zu Schäden an der Desoxyribonukleinsäure (DNA), dem Träger der genetischen Erbinformation. Die Absorption von Strahlenenergie dauert ca. 10^{-18} Sekunden. Da Zellen zum größten Teil aus Wasser bestehen wird der überwiegende Teil der Strahlenenergie vom Wasser absorbiert und auf Umwegen über dessen Radiolyse biologisch wirksam. Durch die Reaktion mit anderen Radiolyseprodukten des Wassers entstehen am Ende der Reaktionskette molekularer Sauerstoff und Wasserstoffperoxid. In Gegenwart von Sauerstoff bildet sich außerdem HO_2^+ . Diese Bildung zusammen mit Wasserstoffperoxid wird als Hauptursache für die stärkere biologische Wirkung ionisierender Strahlen bei guter Sauerstoffversorgung des Gewebes angesehen (Nachtigall, 1970). Die biologische Wirkung der Strahlung steht aber auch in Wechselbeziehung mit dem Zellzyklus. Der mitotische Zyklus ist die periodische Sequenz spezifischer zellulärer Vorgänge zwischen zwei Zellteilungen.

Abbildung 2: Phasen des Zellzyklus (Meister, 2004)



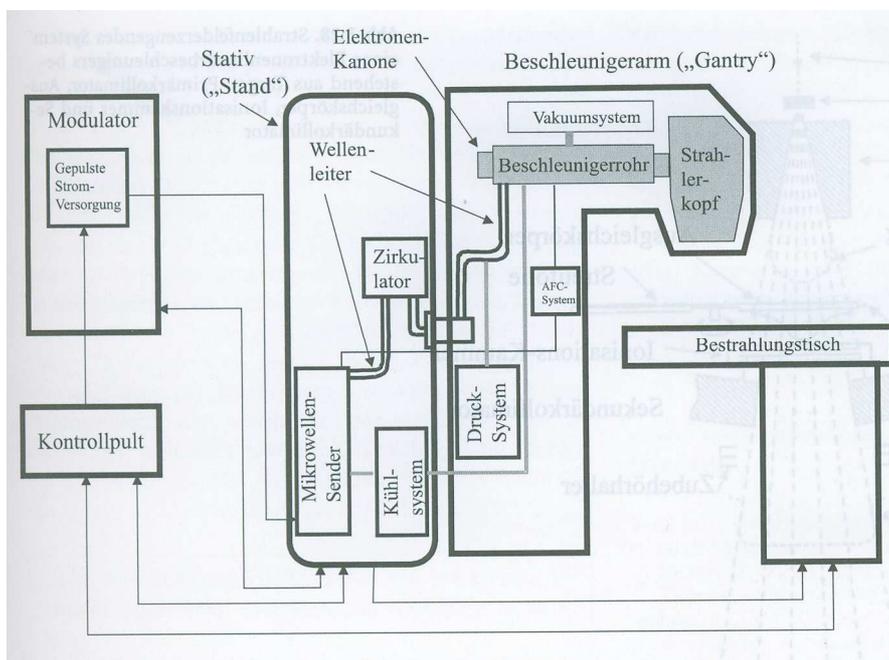
Die Phasen der Verdopplung des Erbmaterials (S-Phase) und der Kern- und Zellteilung (Mitose, M-Phase) sind durch so genannte „gaps“ (G1 und G2) zeitlich getrennt. Die Übergänge zwischen den Zellzyklusphasen unterliegen strikten zellulären Kontrollfunktionen, die in Tumoren gestört sind. Ruhende, nicht im mitotischen Zyklus befindliche Zellen, befinden sich in der G0-Phase. Die biologische Funktion der G2-Phase wird in der Reparatur von Strahlenschäden durch Synthese spezifischer, zur Zellteilung notwendiger Proteine, gesehen („Checkpoint-Funktion“). Im Generationszyklus der Zellen nimmt folglich die Strahlenempfindlichkeit bis zur Mitosephase zu, während die Zellen in der mittleren bis späten S-Phase radioresistent sind.

Dicht ionisierende Strahlen (z.B. Neutronenstrahlung) führen fast immer zu letalen Schäden und somit zum Zelltod. Subletale Schäden, wie sie von weniger dicht ionisierenden Strahlen (Röntgenstrahlung und Elektronenstrahlung) verursacht werden, können in der Erholungsphase nach Bestrahlung repariert werden. Das gesunde Gewebe kann dabei subletale Schäden fast vollständig reparieren. Da bei Tumorzellen die Erholungsvorgänge länger andauern, können diese das nicht. Tumorzellen haben in der Regel eine schlechtere Reparaturfähigkeit für DNA-Schäden als normale Zellen. Diesen Unterschied nutzt man aus, indem die Dosisleistung verringert (Protrahierung, wird heute kaum noch verwendet) oder die Gesamtdosis auf tägliche kleine Einzeldosen (1,8-2,5 Gy) verteilt (Fraktionierung) wird. Damit verringert sich die mit der gleichen Dosis abgetötete Zellzahl. Die maximal tolerierte Gesamtdosis des Normalgewebes kann so auf ein Vielfaches gesteigert werden (Köppen und Wallner, 2004).

1.5.2.3 Technische Grundlagen der perkutanen Bestrahlung

Diese Strahlentherapieform hat ihren Namen dadurch erhalten, dass sie von außen, über die Haut („perkutan“) durchgeführt wird. Bei der Teletherapie wird die Strahlung durch Elektronenbeschleuniger (Linearbeschleuniger) erzeugt. Mit einem Linearbeschleuniger können Elektronen durch elektromagnetische Wellen auf gerader Bahn beschleunigt werden. Der Aufbau eines Elektronenlinearbeschleunigers (z.B. LINAC) wird in nachfolgender Abbildung dargestellt.

Abbildung 3: Aufbau eines medizinischen Elektronenlinearbeschleunigers (Wannemacher et al., 2006)



Die meisten Linearbeschleuniger bestehen aus einem feststehenden Teil („Stand“) und einem beweglichen Teil („Gantry“). Die wichtigsten Komponenten des Elektronenlinearbeschleunigers sind der Mikrowellensender (Magnetron oder Klystron), der Zirkulator und das Kühlsystem (im „stand“ untergebracht) sowie das Beschleunigungsrohr, das Vakuumsystem, Druck- und AFC („Auto-frequency-control“-)System und dem Strahlerkopf (im „gantry“ untergebracht).

In der Kathode werden Elektronen mittels Glühemission in das Beschleunigerrohr ausgesendet und in einem luftevakuiertem Rohr auf eine Energie von 3 MeV bis 20 MeV beschleunigt. Anschließend wird der Elektronenstrahl mit Hilfe starker Magnetfelder genau senkrecht zum Austrittsfenster gelenkt. Die beschleunigten und umgelenkten Elektronen prallen auf ein "Target" (Zielscheibe) und werden abgebremst. Es erfolgt eine Energieumwandlung in hochenergetische Röntgenstrahlung (Bremsstrahlung). Durch Kollimatorsysteme, die aus einer Vielzahl von Wolf-

ramscheiben bestehen, können einzeln computergesteuert beliebig geformte Strahlenfelder ausgeblendet werden (Wannemacher et al., 2006). Das Zielvolumen ist die Prostata-drüse unter Ein-schluss des umgebenden Gewebes sowie je nach Tumorausdehnung die Samenbläschen und Lymphknoten, sowie ein Sicherheitsraum.

Die tägliche Einzeldosis beträgt üblicherweise 1,8-2,0 Gy pro Tag und wird an fünf Tagen pro Woche über sieben bis acht Wochen appliziert. Die Bestrahlung erfolgt dann üblicherweise bis zu einer Höhe von 50,4 Gy perkutan. Danach findet die Aufsättigung auf die voll wirksame Tumor-dosis (Boost-Bestrahlung) statt, die meist 72 -75 ,6Gy beträgt.

Es ist davon auszugehen, dass für eine mittelfristige lokale Tumorkontrolle (> 5 Jahre) eine Strahlendosis von mehr als 70 Gy und für eine langfristige Tumorkontrolle (> 10 Jahre) Strahlen-dosen von mindestens 75 Gy erforderlich sind. Die 10-Jahres-Überlebensrate durch alleinige Strahlentherapie beträgt für die frühen Stadien (T1/2, N0, M0) 65-86%, nach 15 Jahren ca. 62% und liegt damit nur unwesentlich unter den Überlebensraten nach radikaler Prostatektomie. In fortgeschrittenen Stadien (T2b/3, N0, M0) ist zwar eine Heilung möglich, jedoch ist vor allem bei schlechter Differenzierung (G2/3) oder massiv erhöhten PSA-Werten (> 30 ng/ml) in 30-40% der Fälle mit Lokalrezidiven und Metastasen zu rechnen (Wiegel, 1998).

Ein neueres Verfahren, das zunehmend zur Anwendung kommt, ist die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), bei der nicht nur die Feldbegrenzung, sondern ebenfalls die Strahlendo-sis innerhalb der Feldfläche moduliert wird. Das geschieht durch die Bewegung der Metalllamel-len des Multileafkollimators (MLC) während der Bestrahlungsdauer bei jedem (metallische Ausgleichskörper (Kompensatoren) im Strahlenweg mit individuell gegossenem Profil) der 4-8 Bestrahlungsfelder, oder durch zeitgesteuerte Verschiebung beweglicher Multileaf-Blenden während der Bestrahlung. Die IMRT erlaubt sehr kompliziert geformte, selbst konkav begrenzte Isodosenformationen innerhalb des Zielvolumens und eignet sich daher für Tumoren in unmittel-barer Nähe von sensiblen Risikoorganen. Eine IMRT ist sehr zeitaufwendig zu berechnen, auszu-führen und zu kontrollieren (Stuschke et al., 2004)

Darüber hinaus kann die externe Strahlentherapie begleitend nach einer Operation (adjuvant) in Frage kommen, wenn das PSA (Prostataspezifisches Antigen) nicht wie zu erwarten unter die Nachweisgrenze abfällt oder gar ansteigt, wie dies bei einem fortgeschrittenen Tumor (T3), bei einem Resttumor oder Lymphknotenbefall vorkommen kann. Durch eine frühzeitige postoperati-ve Strahlentherapie mit Dosen bis zu 66 Gy kann eine langfristige lokale Tumorkontrolle bei bis

zu 95% der Patienten erreicht werden, wenn rechtzeitig nach der Operation die Bestrahlung durchgeführt wird. Alternativ zur unmittelbar postoperativ eingesetzten Strahlentherapie nach R1-Resektion kann die Prostataloge auch erst zum Zeitpunkt des PSA-Anstieges erfolgen (Salva-Radiotherapie). Dann sollte man allerdings rasch handeln, da sich die Prognose bei postoperativen PSA-Werten $> 2,5$ ng/ml verschlechtert (Djavan, 2003).

Die perkutane Bestrahlung kommt auch in Kombination mit einer neoadjuvanten und/oder adjuvanten Antiandrogentherapie zum Einsatz. Eine optimale Anwendungsdauer der neoadjuvanten und adjuvanten Hormontherapie ist noch nicht geklärt (Breul et al., 2003).

Als palliatives Verfahren (z.B. beim hormonrefraktären, metastasierten Prostatakarzinom) dient die perkutane Strahlentherapie der Verbesserung der Lebensqualität durch Minderung der lokalen Schmerzsymptomatik und Verlangsamung des Tumorwachstums.

1.5.2.4 Technische Grundlagen der Brachytherapie

Der Begriff „brachy“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „kurz“. Je nach Applikationsart unterscheidet man die Kontakttherapie von der interstitiellen Brachytherapie. Während bei der klassischen Kontakttherapie Strahlenträger auf Tumoren der Haut aufgelegt werden, erfordert die interstitielle Therapie ein invasives Einbringen von Strahlenquellen in den Tumor. Die Brachytherapie kann als LDR-Brachytherapie (Low-Dose-Rate) oder als HDR-Brachytherapie (High-Dose-Rate) erfolgen. Beide Therapien stellen eine mögliche Alternative zur radikalen Prostatektomie dar (Strnad, 2005).

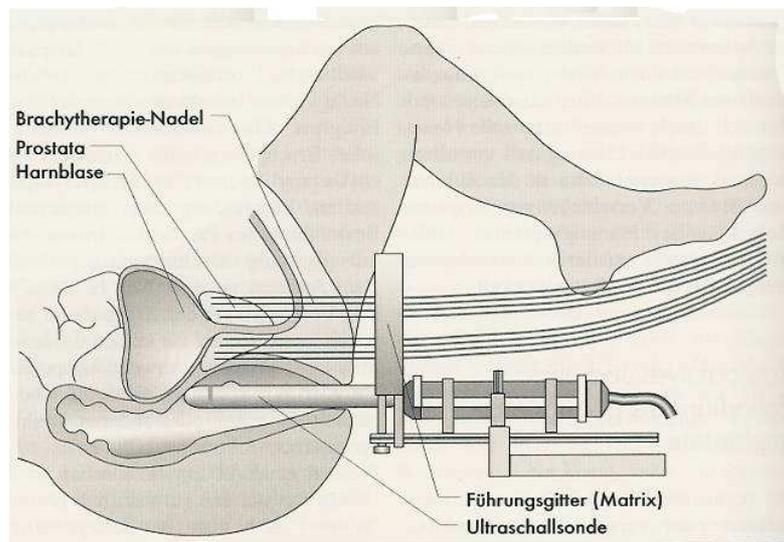
Bei der HDR-Brachytherapie wird in Nachladegeräten (Afterloading) vorzugsweise das Isotop Iridium-192 als Strahlenquelle verwendet. Iridium hat mit seiner hohen spezifischen Aktivität die Voraussetzungen für eine Therapie mit hoher Dosisleistung (High-Dose-Rate-Therapie). Die hohe Dosisleistung ermöglicht wiederum kurze Bestrahlungszeiten von 3-7 min.

Die Bestrahlungsplanung der Brachytherapie erfolgt in drei Schritten.

1. Festlegung der geometrischen Anordnung der Applikatoren bzw. der Strahler
2. Rekonstruktion der Applikatoren (Nadeln) mittels Röntgen- oder Ultraschallverfahren
3. Berechnung der relativen Dosisverteilung und Festlegung der Bestrahlungszeiten

Die Basis einer idealen Anordnung eines Flächen- oder Volumenimplantats sind gleiche Abstände. Die Implantation erfolgt perineal. Die 7-14 Edelhstahlhohlnadeln, die die eigentliche Strahlenquelle aufnehmen, werden in die Prostata eingesetzt. Die Hohlnadeln sind über flexible Applikatoren mit dem Nachladegerät verbunden. Durch transrektalen Ultraschall wird die richtige Lage der Hohlnadeln kontrolliert. Die Stahlenquelle fährt nach einem vorausberechneten Bestrahlungsplan schrittweise das Zielvolumen ab und strahlt dort die gewünschte Dosis ein. Üblicherweise appliziert man Einzeldosen von 7 bis 9 Gy 2-3 mal, jeweils im Abstand von einer Woche (Stuschke et al., 2004).

Abbildung 4: Schematische Darstellung der Prostatabestrahlung im Afterloading-Verfahren (Köppen und Wallner, 2004)



Die HDR-Brachytherapie kommt bei Rezidiven nach einer Teletherapie und als Boost in Kombination mit der Teletherapie zur Dosisescalation zum Einsatz (Knocke-Abulesz, 2004).

Die Kombination der Teletherapie und der HDR-Brachytherapie ist besonders effektiv bei lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen ohne Fernmetastasen. Der PSA-Wert sollte maximal 40 ng/ml betragen, und eine operative Ausschälung der Prostata (TURP) in der Vorgeschichte sollte nicht erfolgt sein (Galalae et al., 2004).

Bei der LDR-Brachytherapie werden je nach Prostatagröße bis zu 100 Seeds (metallummantelte Strahlenquellen) in Form von Jod-125-oder Palladium-103-Quellen zur dauerhaften Verweilung in der Prostata eingesetzt. Dies geschieht in Voll- oder Teilnarkose, unter ständiger endorektaler

Ultraschallkontrolle. Über Punktionsnadeln werden die Seeds mit Hilfe eines Führungsgitters in die Prostata eingesetzt. Sind die Seeds einmal in der Prostata positioniert können sie nachträglich nicht mehr korrigiert werden. Nach der Implantation wird eine Nachplanung mittels CT abgeschlossen. Aus dieser lassen sich die Dosisverteilung in der Prostata selbst sowie die Strahlenbelastung für die Risikoorgane ermitteln.

Angewendet wird die LDR-Brachytherapie bei lokal begrenzten Karzinomen mit PSA-Werten < 10 und Gleason Werten ≤ 6 . Das Prostatavolumen sollte weniger als 50 ml betragen, und eine TURP (Transurethrale Resektion der Prostata) sollte nicht stattgefunden haben (Stuschke et al., 2004). Unter Einhaltung der Indikationsgrenzen sind die Ergebnisse der LDR-Brachytherapie mit denen der perkutanen dreidimensionalen, konformalen Strahlentherapie mit Dosen um 72 Gy vergleichbar (Hinkelbein et al., 2000; Kupelian et al., 2004; Woolsey et al., 2003).

1.5.2.5 Nebenwirkungen

Aufgrund der anatomischen Lage der Prostata werden im Rahmen der Bestrahlung umliegende gesunde Strukturen mitbestrahlt, was zu einer möglichen Schädigung der prostatistischen Harnröhre, des Blasenhalses, des inneren Sphinktermuskels und der anterioreren Rektumwand führen kann. Je nach Zeitpunkt der Symptome spricht man von akuten oder chronischen Nebenwirkungen. Im Vordergrund der akuten Nebenwirkungen stehen Beschwerden im Bereich des Darmtraktes, wie Durchfall und abdominale Krämpfe. Auch Nebenwirkungen, die den Urogenitalbereich umfassen, können akut auftreten. Zu ihnen gehören vor allem vermehrter Harndrang oder Brennen beim Wasserlassen als Zeichen einer Zystitis. Durch die heute verwendete konformale Bestrahlungstechnik kommt es deutlich seltener zu Nebenwirkungen.

Die chronischen Nebenwirkungen sind definiert als alle therapiebedingten Beschwerden, die frühestens 90 Tage nach Radiotherapie auftreten und sich auch noch Jahre danach manifestieren können (Pilepich et al., 1987a). Häufige chronische Nebenwirkungen sind Blasenbeschwerden und Durchfälle (4-5%), bedingt durch Zystitis oder Proktitis. Die Potenz bleibt bei 60 bis 70% der Patienten erhalten. Die Impotenz nimmt jedoch mit zunehmender Zeit nach Bestrahlung zu, was jedoch auch auf den natürlichen Alterungsprozess zurückzuführen ist. Weitere Spätfolgen sind Harninkontinenz (5%), Harnröhrenstrikturen (5%), Rektumstenosen (3%) und die Strahlenzystitis (3%). Selten ($< 1\%$) kommt es zu schweren Enddarmstörungen wie Fistelbildungen zwischen Rektum und Harnröhre und starken Blutungen. Das Rektum bleibt die kritischste Struktur bei der Strahlentherapie von Prostatakarzinompatienten, da ausgeprägte Spättoxizitäten in der

Regel operativ mit einer Rektumexstirpation angegangen werden müssen (Van Cangh et al., 1998; Valicenti et al., 1999).

Seit Einführung der konformalen Techniken konnte die Rate der schweren Spätfolgen von 6% auf unter 1% verringert werden (Altwein, 1998).

Das Beurteilungssystem der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) teilt die späten Nebenwirkungen in 5 Schweregrade ein.

- Grad 1: Leichte Symptome, die eine Behandlung nicht erfordern
- Grad 2: Symptome, die auf eine einfache ambulante Behandlung ansprechen und die Lebensführung (Allgemeinzustand) nicht beeinträchtigen
- Grad 3: Quälende Symptome, die die Lebensführung (Allgemeinzustand) des Patienten verändern; stationäre Aufnahme zur Diagnostik und zu kleineren operativen Eingriffen (z.B. Weitung der Urethra) können notwendig sein
- Grad 4: Größere operative Eingriffe (z.B. Laparotomie, Kolostomie, Zystektomie) oder längerer stationärer Aufenthalt
- Grad 5: Tödliche Komplikationen

1.5.3 Antiandrogene Therapie

Das Wachstum des Prostatakarzinoms ist hormonabhängig. Einen Stillstand oder zumindest eine Verlangsamung des Tumorwachstums erreicht man oft über mehrere Jahre, indem man die Bildung von Testosteron im Hoden ausschaltet oder seine Wirkung blockiert. Nach wie vor stellt die Hormontherapie den Standard in der Behandlung des lokal fortgeschrittenen und metastasierten Prostatakarzinoms dar, obwohl etwa 50% der Patienten mit einem metastasierten Prostatakarzinom innerhalb von zwei Jahren eine Progression erleiden. Bei diesen Männern liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei 20% (Denis et al., 1995).

Die einfachste Möglichkeit der Androgendeprivation ist die chirurgische Entfernung des hormonproduzierenden Hodengewebes (subkapsuläre Orchiektomie). Der Testosteronspiegel sinkt postoperativ um ca. 95%, die verbleibenden 5% sind adrenaler Herkunft. Lange Zeit galt die Orchiektomie als Goldstandard, wurde aber in den letzten Jahren weitgehend zu Gunsten der LHRH-Therapie aufgegeben (Tunn, 2006). Eine Eigenart des „luteinisierenden Hormon-

Releasing Hormons“ (LHRH) ist ein Testosteronschub zu Beginn der Behandlung durch Überstimulation der Gonadotropinausschüttung in der Hypophyse (Flare-up-Phänomen). Um die Wirkung des Testosterons zu blockieren, ist in den ersten Wochen die Kombination mit Antiandrogenen erforderlich, was als maximale Androgenblockade (MAB) bezeichnet wird. Zumeist entwickelt sich ca. 18 bis 36 Monate nach Androgenblockade ein hormoninsensitives Karzinom. Durch das Konzept der intermittierenden Androgenblockade erhofft man sich, die Zeit bis zum Auftreten eines hormonunabhängigen Karzinoms hinauszuzögern (Tunn, 2006).

Antiandrogene blockieren die Androgenrezeptoren in peripheren Zielorganen und zentral auf hypophysär-hypothalamischer Ebene. Es werden reine, nicht steroidale Antiandrogene wie Flutamid oder Bicalutamid von steroidalen Antiandrogenen wie Cyproteronazetat (CPA) unterschieden. Bei einem Teil der Patienten kann durch die Monotherapie mit Antiandrogenen die Libido erhalten werden, was die Lebensqualität deutlich verbessert (Breul et al., 2003).

Die Kombination einer chirurgischen (Orchiektomie) oder chemischen (LHRH) Kastration zusammen mit einem Antiandrogen, welches die übrigen adrenalen Androgene blockiert, wird als komplette oder maximale Androgenblockade (MAB) bezeichnet. Sie bietet sich insbesondere nach Versagen der alleinigen LHRH-Analagon-Therapie oder als neoadjuvante Hormontherapie zur Verkleinerung des Tumors vor dessen Bestrahlung an.

1.6 Lebensqualität

Heutzutage hängt die Akzeptanz eines therapeutischen Verfahrens nicht mehr alleine von den klinischen Messparametern, wie der 5-Jahres-Überlebensrate, der Zeitspanne bis zur Entwicklung eines Rezidives und der Rate der kompletten Remission ab. Es wird, vor allem bei der Betrachtung von konkurrierenden Therapien mit äquivalenten Beurteilungsparametern, nach dem Erhalt von Funktionsfähigkeiten und der Befindlichkeit der Patienten, also ihrer Lebensqualität, gefragt. Der Begriff „Lebensqualität“ ist ein facettenreiches Wort, welches sich in Philosophie, Politik, Ökonomie, Sozialwissenschaft und Medizin mit jeweils anderen Notationen wiederfindet. Die Lebensqualität im medizinischen Bereich orientiert sich an der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) von 1947:

“Gesundheit ist beides, die Abwesenheit von Krankheit oder Schwäche und das Wohlbefinden in den drei Dimensionen, der körperlichen, seelischen und sozialen Dimension.“

In der Literatur herrscht darüber Übereinstimmung, dass ein repräsentatives Messinstrument der Lebensqualität zumindest vier Bereiche in die Beurteilung mit einbeziehen sollte: Körperliche

Verfassung, das psychische Befinden, die sozialen Beziehungen und die Funktionsfähigkeit im alltäglichen Leben der Patienten (Johnson et al., 1994; Aanson, 1989). Die Lebensqualität kann objektiv aus den Akten oder subjektiv durch Befragung der Patienten eruiert werden. Der Nutzen der Erhebungen der Lebensqualität resultiert einmal in einem möglichen Vergleich von verschiedenen internationalen Therapiekonzepten, zum anderen können auch Therapiealternativen mit ähnlichen 5-Jahres-Überlebensraten eingeschätzt und verglichen werden und so dem Patienten und dem behandelnden Arzt als Informations- und Entscheidungshilfe dienen. Die Erhebungen dienen auch als wichtige Messparameter der Qualitätssicherung sowie der Einschätzung des Benefits und des Kostenaufwandes verschiedener Therapien (Morris et al., 1993a).

B. Material und Methoden

1. Problemstellung

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein Vergleich der dreidimensionalen, konformalen Strahlentherapie mit und ohne Kombination der High-Dose-Rate-Brachytherapie erfolgen. Der erste Abschnitt dieser Arbeit (Teil 1) beschäftigt sich mit der rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensrate und der zweite Abschnitt (Teil 2) geht auf die Unterscheidung der beiden Therapieformen hinsichtlich ihrer Lebensqualität ein.

Die rezidivfreie 5-Jahres-Überlebensrate wird anhand des PSA-Verlaufs nach einer medianen Zeit von zwei Jahren nach definitiver Bestrahlung betrachtet. Da es noch keine Übereinstimmung über das optimale therapeutische Vorgehen beim lokalisierten Prostatakarzinom gibt, wollen wir des Weiteren untersuchen, wie sich die beiden Therapieformen im Vergleich zu anderen Therapien hinsichtlich ihrer Prognose unterscheiden. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Beantwortung der Frage, ob bestimmte Patientenkollektive, wie zum Beispiel Männer mit einem hohem Risikoprofil, von der einen Therapieform mehr profitieren als von der Anderen. Zusätzlich soll der Einfluss klinischer und therapeutischer Faktoren auf das rezidivfreie Überleben aufgezeigt werden und damit unabhängige Prognosefaktoren identifiziert werden. In der Radioonkologischen Praxis „Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg“ wurde die Bestrahlung des Prostatakarzinoms, der Patienten die sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit einer retrospektiven Auswertung unterzogen haben, zwischen 2000 und 2005 durchgeführt.

Im zweiten Schwerpunkt dieser Arbeit, der Unterscheidung der beiden Therapieformen hinsichtlich ihrer Lebensqualität soll das subjektive Erleben der Patienten nach primär kurativer Strahlentherapie, nach einer medianen Zeit von zwei Jahren, im Mittelpunkt stehen.

Für jeden Menschen gelten unterschiedliche Rangfolgen der Lebensqualitätskriterien. Da eine Krebserkrankung das eigene Leben und die Einstellung dazu komplett verändern kann, ist bei solchen Patienten die Lebensqualität ganz maßgeblich von der Gesundheit bestimmt. Die Lebensqualität eines Menschen stellt dabei keine starre, unveränderliche Gegebenheit dar, sondern kann sich je nach Situation, Krankheitsstadium oder –verlauf ändern.

2. Patientenklientel

Die vorliegende Arbeit untersucht Patienten der Radioonkologischen Praxis „Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg“ mit ihren Standorten Bad Godesberg und Troisdorf, wobei die untersuchenden Personen und die Bestrahlungstechnik identisch waren. Im Zeitraum von August 2000 bis Juli

2005 erhielten die 384 untersuchten Patienten bei Vorliegen eines Prostatakarzinoms eine perkutane Bestrahlung oder einer Kombination aus perkutaner Bestrahlung mit anschließender High-Dose-Rate-Brachytherapie. Grundlage für die Datenerhebung waren die Krankenakten. Ihnen wurden alle wichtigen Daten über den Patienten, histologische bzw. klinische Beurteilungen durch die Pathologen bzw. Urologen, vorangegangene hormonelle Maßnahmen, Laborwerte und Details über die Strahlentherapie entnommen.

Unsere Datenbank wurde durch eine schriftliche Befragung der Patienten und/oder ihrer Urologen ergänzt. Für die Patienten galten folgende Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Untersuchung:

- Strahlentherapie als primärer, kurativer Therapieansatz
- korrekte Durchführung und vollständiger Abschluss der Strahlentherapie
- dreidimensionale, konformale Bestrahlung mit oder ohne anschließende HDR-Brachytherapie
- ausreichende Prätherapeutische- und follow-up Daten
- T1-T3, Nx-N0, Mx-M0
- Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahme, adjuvante hormonelle Maßnahmen oder eine stattgefundene TURP führten nicht zum Ausschluss aus der Analyse.

Insgesamt konnten von 384 Patienten ausreichende Daten erfasst werden. Davon unterzogen sich 230 Patienten (60%) einer dreidimensionalen, konformalen Strahlentherapie und 154 Patienten (40%) einer Kombination aus perkutaner Bestrahlung mit anschließender HDR-Brachytherapie. Die Gruppeneinteilung erfolgte dementsprechend:

Gruppe 1 konformale Bestrahlung

Gruppe 2 konformale Bestrahlung mit anschließender High-Dose-Rate-Brachytherapie

Tabelle 4: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb der 2 Therapiegruppen

	N	Prozent
Gruppe 1	230	59,9
Gruppe 2	154	40,1
Gesamt	384	100,0

Um das Risiko, ein Rezidiv nach primärer kurativer Strahlentherapie zu erleiden, besser einschätzen zu können, wurden drei Risikogruppen definiert. In das Risikoprofil fließen das T-Stadium, der Gleason-Score sowie der prätherapeutische PSA-Wert ein.

Tabelle 5: Definition der Risikogruppen für Patienten mit Prostatakarzinom (Sylvester et al., 2003; Zelefsky et al., 1998)

	TStadium	Gleason-Score	Prätherapeutischer PSA-Wert	Kennzeichen
Niedriges Risiko	T1-T2	≤ 6	≤ 10 ng/ml	Alle Faktoren gefordert
Intermediäres Risiko	≥ T3	≥ 7	> 10 ng/ml	Ein Faktor erfüllt
Hohes Risiko	≥ T3	≥ 7	> 10 ng/ml	Zwei oder mehr Faktoren erfüllt

3. *Bestrahlungstechnik*

Vor Beginn der Bestrahlung wurde zunächst, nach exakter Lagerung des Patienten, eine Computertomographie angefertigt. Die Serie von CT-Schichten wurde aneinandergereiht und das Zielvolumen in jeder einzelnen Schicht definiert. Daraus ergab sich im Bestrahlungsplancomputer ein virtuelles Zielvolumen. Dieses Planungs-Zielvolumen (Planning Target Volume, PTV) umfasste die onkologischen Volumina, in denen ein bestimmtes radioonkologisches Behandlungsziel erreicht werden sollte, unter Berücksichtigung der Größenänderungen der Prostata sowie der begrenzten Reproduzierbarkeit der Lagerung des Patienten. Mit Hilfe des Planungscomputers und spezieller 3D-Bestrahlungsplanungs-Software (CadPlan von Varian oder sein Nachfolgesystem Eclipse) konnte die Isodosenverteilung der Felder berechnet werden, die sich aus Feldgeometrie, Energie der Strahlung und Wichtung der einzelnen Felder zueinander ergibt. Anschließend wurde mit Hilfe eines Simulators der Isozentrumsstrahl und/oder die Feldränder auf dem Patienten markiert. Ein Beispiel eines solchen Bestrahlungsplans ist im Anhang dargestellt.

Abbildung 5: Simulationsraum mit Simulator

Der Simulator ist ein spezielles Röntgendurchleuchtungsgerät, mit welchem die errechneten Bestrahlungsfelder eingestellt werden können (Simulation). Die Markierungen werden auf die Haut eingezeichnet um so die tägliche Einstellung der Bestrahlungsfelder am Bestrahlungsgerät zu ermöglichen. Die gewonnenen Röntgenbilder wurden digital dokumentiert und ermöglichten die Kontrolle der bestrahlten Felder (Verifikation). Nach einer erneuten Einstellung am Linearbeschleuniger durch das Portal Vision System wurden beide Therapiegruppen mit einem Varian Clinac 2100 Linearbeschleuniger und einer Photonenenergie von 18 MV perkutan bestrahlt. Die Bestrahlung wurde über vier isozentrische Felder (4-Felder-Box-Technik) vorgenommen, um eine möglichst gute Dosisverteilung und Schonung der Risikoorgane zu gewährleisten. Die Patienten wurden 28-mal mit einer Einzeldosis von 1,8 Gy pro Tag an fünf Tagen die Woche bestrahlt. Dies führte zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy.

Abbildung 6: Beispiel eines Varian Clinac 2100 Linearbeschleunigers



Anschließend erfolgte in der 24. Sitzung ein erneutes CT zur Planung der Aufsättigung (Boost). Ab der 29. Sitzung wurde nur noch die Prostata bestrahlt, um die Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Bei einer Fraktionierung von $5 \times 1,8$ Gy/Woche wurden in der ersten Gruppe (perkutane Bestrahlung) weitere 21,6 Gy appliziert, so dass sich am Tumor eine Gesamtdosis von 72 Gy ergab. In der anderen Gruppe folgte die HDR-Brachytherapie. Dazu wurden, je nach Tumolvolumen, circa 8 bis 13 leere Applikatoren in Vollnarkose und unter Ultraschallkontrolle transperineal in die Prostata eingesetzt. Um die richtige Lage der Sonden zu prüfen, wurden schrittweise Ultraschallquerschnittsbilder der Prostata erstellt, auf deren Grundlage ein dreidimensionaler Bestrahlungsplan erstellt werden konnte. In die Hohlnadeln wurde nacheinander computergesteuert die radioaktive Quelle (Iridium-192) eingeführt und nach wenigen Sekunden bis Minuten wieder entfernt. Das verwendete Iridium-192 wurde in einem strahlensicheren Behälter des Afterloading-Gerätes aufbewahrt. Der Transport erfolgte über einen Schlauch, welcher das Gerät mit dem Applikator verbindet. Hierbei wurden Einzeldosen von 7,5 Gy in drei Sitzungen oder 9 Gy in zwei Sitzungen jeweils im Abstand von einer Woche appliziert.

4. Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Die PSA-Werte sind entweder aus unseren Akten entnommen oder bei den Urologen telefonisch, schriftlich oder vor Ort erfragt. Es wurden zwar teilweise unterschiedliche Testverfahren zur Bestimmung des PSA-Wertes verwendet, die Normbereiche wurden aber bei allen Verfahren mit 0 bis 4 ng/dl angegeben.

Vor der Bestrahlung lagen die PSA-Werte von 367 Patienten (96%) vor. Im Falle einer adjuvanten Hormontherapie verstehen sich diese Werte als noch vor Beginn der Hormongabe erhoben. Werte kleiner als 0,1 ng/dl wurden mit 0,00 ng/ml gleichgesetzt. Weiterhin konnten PSA-Nadirwerte von 309 Patienten (81%) in die Statistik einbezogen werden. Der Nadir (arabisch:

Fußpunkt) ist der individuell niedrigste PSA-Wert, der retrospektiv festgestellt werden kann. Ein genauer Grenzwert konnte bisher noch nicht festgelegt werden. Bis das PSA (Prostata-spezifisches Antigen) seinen niedrigsten Wert erreicht hat, kann es manchmal bis zu einem Jahr oder länger dauern (Zagars und Eschenbach, 1993). In dieser Arbeit wurde ein Beobachtungszeitraum von 18 Monaten festgelegt, in der mindestens ein PSA-Wert gemessen werden musste, um Aussagen über den Nadirwert machen zu können. Als rezidivfreies Überleben wurde die Zeit vom Bestrahlungsende bis zum Auftreten des Rezidivs oder bis zum zuletzt gemessenen PSA-Wert, für die zensierten Patienten, beschrieben. Als Wiederauftreten der Erkrankung wurden die Ereignisse PSA-Anstieg um $\geq 2,0$ ng/ml des Nadirwertes, gemäß den ASTRO-Kriterien, und der erstmalige oder erneute Einsatz von Hormonen nach der Bestrahlung festgelegt.

5. *Statistische Auswertung*

Alle gewonnenen Daten wurden zum Zwecke der statistischen Auswertung in das SPSS 14.0. (Statistical Package of the Social Sciences) for Windows Student Version Data Editor der Firma SPSS Incorporated überführt. Die statistische Auswertung bildet den Ergebnisteil dieser Arbeit und setzt sich aus einer deskriptiven und einer analytischen Statistik zusammen. Die deskriptive Statistik stellt die verwendeten Parameter mittels Minimal-, Maximal-, Mittelwert, Median, prozentualer Verteilung auf das Gesamtkollektiv und Häufigkeitsverteilung vor. Des Weiteren werden die Perzentile 25 und 75 angegeben. Perzentile (lat.: Hundertstelwerte) zerlegen die Verteilung in 100 gleich große Teile. Das 25 und 75% Perzentil „schneiden“ folglich das untere und das obere Viertel der Verteilung ab. Die analytische Statistik setzt sich aus univariaten (Kaplan-Meier Überlebensraten, Log-Rank-Tests, Anova) und multivariaten Analysen (Cox-Analysen) zusammen. Mit der Survival-Analyse nach Kaplan-Meier wird die Berechnung der kumulativen Wahrscheinlichkeit bis zum Auftreten eines Ereignisses dargestellt. Es ist jedoch nicht immer möglich bei jeder Beobachtungseinheit den Zeitpunkt des kritischen Ereignisses, hier des PSA-Rezidivs, exakt zu ermitteln. Ursache dafür kann z.B. ein begrenzter Zeitrahmen der Beobachtung, in welchem das zu beobachtende Ereignis noch nicht eintritt, sein oder auch ein Verlust des Kontakts zum Patienten.

Bei diesen Überlebenszeitanalysen trägt die Abszisse die Bezeichnung „Eventzeit in Monaten“ und stellt den Zeitraum zwischen dem Bestrahlungsdatum und dem Eintritt eines Ereignisses dar. Dabei kann dieses Ereignis entweder „zensiert“ sein, was „Rezidivfreiheit“ bzw. „rezidivfreies Überleben“ des Patienten zu diesem Zeitpunkt bedeutet, oder einen „Event“ darstellen, d.h., der

Patient ist in die Progression geraten, was man auch als „nicht zensiert“ bezeichnet. Die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit kann bei zensierten Daten also nur bis zum Zeitpunkt der letzten Beobachtung geschätzt werden. Die mediane Beobachtungszeit beider Therapiegruppen betrug für unser Patientenkollektiv 24 Monate und die maximale Beobachtungszeit 5 Jahre. Auf der Ordinate ist das kumulative Überleben in Prozent angegeben, d.h. wie viel Prozent der Patienten zu einem bestimmten Zeitpunkt noch leben. Bei der Kaplan-Meier-Methode werden also so weit wie möglich die Informationen aller Patienten, d.h. auch die unvollständigen Angaben, berücksichtigt.

An die Survival-Analyse schließt sich jeweils ein bestimmter χ^2 -Test, der sogenannte Log-Rank-Test, an. Mit Hilfe des Log-Rank-Tests werden die gewonnenen Werte der beiden sich gegenüberstehenden Kategorien miteinander verglichen und auf Signifikanz geprüft. Zeigen die Ergebnisse einen p -Wert $< 0,05$, so wird von einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Vergleichskollektiven ausgegangen. Bei einem p -Wert von $0,05$ - $0,1$ kann man vereinzelt eine Tendenz annehmen. P -Werte $> 0,1$ lassen keine Rückschlüsse auf einen Zusammenhang zwischen den Parametern und den Ereignissen zu (Harms, 1998).

Um den Einfluss der beiden Therapiegruppen auf das rezidivfreie Überleben zu untersuchen, wurde das Patientenkollektiv in zwei Therapiegruppen unterteilt. Die blaue Kurve steht für die Gruppe der perkutan bestrahlten Patienten ohne anschließende High-Dose-Rate-Brachytherapie, die grüne Kurve für die Gruppe der kombiniert bestrahlten Patienten.

Mit Hilfe dieser Verfahren kann zum einen der Einfluss verschiedener Faktoren als unabhängige Prognosefaktoren auf das Überleben festgestellt werden, zum anderen können Faktoren identifiziert werden, die diese unabhängigen Prognosefaktoren beeinflussen.

Der statistische Teil dieser Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik (IMBI) der Universität Bonn erarbeitet.

6. Fragebögen

Zur Erfassung der Lebensqualität wurden an alle Patienten drei Fragebögen verschickt, die im Anhang beigefügt sind. Dazu gehört der International Prostate Symptom Score (IPSS),- der International Index of Erectile Function (IIEF-5)- und der Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30 V2) -Fragebogen. Um in die Statistik aufgenommen zu werden, mussten die beantworteten Fragebögen dem Patienten zuzuordnen sein, und der IPSS-Fragebogen sowie der IIEF-5 Fragebogen mussten vollständig und richtig ausgefüllt sein. Der QLQ-C30 V2-Fragebogen hingegen lässt

fehlende Werte, sogenannte missings, bedingt zu. Durch die retrospektive einmalige Befragung war es uns nicht möglich, einen Verlauf der Lebensqualität darzustellen. Auch ein Vergleich mit der Lebensqualität vor stattgefundener Therapie ist demnach nicht möglich. Die Auswertung der Fragebögen erfolgt auch deshalb ausschließlich deskriptiv, da die Patienten zu unterschiedlichen Zeiten behandelt wurden und damit die Therapie unterschiedlich lange zurückliegt. Da auch Komorbiditäten einen Einfluss auf Kontinenz, Potenz und Lebensqualität haben, sind die Ergebnisse nicht ausschließlich auf das Prostataleiden zurückzuführen.

6.1 International Prostate Symptom Score (IPSS-Score)

Der IPSS stellt das offizielle, weltweit empfohlene Symptom-Beurteilungssystem für Patienten mit einem chronischen Prostataleiden dar (Cockett et al., 1994). Der Validierungsprozess ist umfangreich und exakt wie kaum ein anderer und ermöglicht einen Vergleich im Rahmen von internationalen Studien. Dieser Score umfasst sieben Fragen, die folgende Symptome betreffen:

- Unvollständige Blasenentleerung (Frage 1)
- Pollakisurie (Frage 2)
- Unterbrochene Miktion (Frage 3)
- Harndrang (Frage 4)
- Abgeschwächter Harnstrahl (Frage 5)
- Startprobleme bzw. Anstrengung bei der Miktion (Frage 6)
- Nykturie (Frage 7)

Das Design ermöglicht ein selbständiges Ausfüllen des Fragebogens durch den Patienten und gewährleistet damit die geforderte Unabhängigkeit vom Untersucher. Den einzelnen Antworten werden jeweils 0 bis 5 Punkte zugewiesen. Die Symptomatik hat dabei eine Skalenbreite von „niemals“ (entsprechend 0 Punkten) bis „fast immer“ (entsprechend 5 Punkten). Folglich kann der Gesamtscore zwischen 0 und 35 Punkten variieren, wobei die Patienten mit einer höheren Punktzahl mehr Beschwerden aufweisen. Um die Symptomatik besser voneinander abgrenzen zu können wurde eine Einteilung der Symptomenschwere in folgende Kategorien empfohlen:

- 0-7 Gesamtpunkte = leichtgradig symptomatisch
- 8-19 Gesamtpunkte = mittel- bzw. mäßiggradig symptomatisch
- 20-35 Gesamtpunkte = hochgradig symptomatisch

Als Buchstabensymbol für den Symptomenscore empfahl man „S“ (S 0-35).

Auch wird im Rahmen des IPSS eine zusätzliche Frage zur Lebensqualität gestellt. Die Antworten zu dieser Frage reichen von „ausgezeichnet“ (0 Punkte) bis „sehr schlecht“ (6 Punkte). Die einzelne Frage stellt zwar eine brauchbare Ausgangsbasis für eine Arzt-Patienten-Diskussion über die wesentliche Bedeutung der Lebensqualität dar, beschreibt den Einfluss der Erkrankung auf die Lebensqualität jedoch nicht umfassend. Die Lebensqualität wird mit dem Symbol „L“ (L 0-6) bezeichnet (Cockett et al., 1994).

6.2 International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5)

Die Ätiologie der erektilen Dysfunktion nach Bestrahlung der Prostata ist bisher nicht vollständig geklärt. Da nach Meinung der Autoren die erektile Funktion nur eine Komponente der sexuellen Funktion ist, sollten auch andere Faktoren, wie beispielsweise die Befriedigung, im Rahmen der Evaluierung der Therapieeffekte bestimmt werden (Incrocci et al., 2003b). Der Fragebogen zur sexuellen Gesundheit beim Mann wurde auf der Grundlage des "International Index of Erectile Function" (IIEF) unter Beibehaltung von dessen hoher Sensitivität (98%) und Spezifität (88%) als verkürztes Diagnoseinstrument (IIEF-5) entwickelt (Rosen et al., 1999). Der auch unter dem Namen Sexual Health Inventory for Men (SHIM) bekannte Fragebogen besteht aus fünf Fragen, deren Antwort je eine Punktzahl zugeordnet ist. Wenn man die Punkte der fünf Antworten zusammenzählt, ergibt sich ein Wert zwischen 1 und 25, dem jeweils ein Schweregrad der erektilen Dysfunktion zugeordnet wird.

- 22 – 25 Punkte keine ED
- 17 – 21 Punkte leichte ED
- 12 – 16 Punkte leichte bis mittlere ED
- 8 – 11 Punkte mittlere ED
- 1 – 7 Punkte schwere ED

6.3 Quality of Life Questionnaire-C30 V.2 (QLQ-C30 V.2)

Zur Befragung der Patienten wurde die zweite Fassung des QLQ-C30 (Quality of Life Questionnaire)-C30 verwendet. Dieser Fragebogen, der von der 'European Organization for Research and Treatment of Cancer' (EORTC) entwickelt wurde, ist das Ergebnis von 15 Jahren Forschung und wurde in 25 Sprachen übersetzt (Kiebert et al., 1998). Die Entwicklung des QLQ-C36 über QLQ-C30 V.1. bis zum in dieser Studie verwendeten QLQ-C 30 V.2 brachte vor allem Verbesserungen

im psychometrischen Bereich mit sich (Aaronson et al., 1993). Die Aussagekraft dieses Messinstrumentes ist durch die methodischen Gütekriterien wie Validität, Reliabilität und Responsivität in der Literatur bestätigt worden (Bullinger, 1996; Jensen-Hjermstad et al., 1995). Der Fragebogen ist in fünf verschiedene Funktionsskalen und neun Symptomskalen unterteilt. Die globalen Funktionen der körperlichen Aktivität und Gesundheit werden in zwei Fragen extra berücksichtigt.

Die Funktionsskalen erfassen neben den körperlichen, seelischen und sozialen Dimensionen auch die Rollenfunktionen im täglichen Leben. Des Weiteren erlauben sie eine Beurteilung der kognitiven Funktion. Die Fragen sind mit besonderem Hinblick auf Symptome, die häufig bei Patienten mit malignen Erkrankungen auftreten, gewählt.

Diese einzelnen **Funktionsskalen** sind wiederum in unterschiedlich viele Fragen unterteilt.

- Körperlicher Funktionszustand (Frage 1-5)
- Seelischer Zustand (Fragen 21-24)
- Kognitiver Zustand (Fragen 20, 25)
- Rollenfunktion (Fragen 6, 7)
- Soziale Kontakte (Fragen 26, 27)

Auch die neun spezifischen Symptome, die bei Karzinompatienten oft beobachtet werden, sind in **Symptomskalen** durch verschiedene Fragen repräsentiert.

- Müdigkeit (Fragen 10, 12, 18)
- Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15)
- Schmerzen (Fragen 9, 19)
- Dyspnoe (Frage 8)
- Schlaflosigkeit (Frage 11)
- Appetitverlust (Frage 13)
- Obstipation (Frage 16)
- Diarrhoe (Frage 17)
- Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28)

Die globale körperliche Aktivität/Lebensqualität wird durch zwei Fragen (29, 30) gesondert erfasst.

Von einer Zusammenlegung der Punkte aus den Funktionsskalen und den Symptomskalen zu einem Gesamtscore ist abzuraten, da eine ausgeprägte Multidimensionalität des Fragebogens und eine geringe Interskalenkorrelation besteht (Aaronson et al., 1993).

Zur Berechnung der Punkte aus den fünf Funktionsskalen wird folgende Formel verwendet:

$$S = (1 - (RS - 1) / \text{range}) \times 100$$

Dabei beschreibt RS den sogenannten Raw score und ermittelt sich aus der Addition der Punkte der jeweiligen Skalen, die durch die Anzahl der zugehörigen Fragen (Items), die zu einer Skala gehören, dividiert werden.

Der „range“ gibt den Bereich zwischen dem größtmöglichem Wert des Raw score und dem kleinsten Wert an. Die meisten Items haben einen Score von 1 bis 4, was einen range von 3 ergibt. Die Eingangsfragen, die mit ja/nein beantwortet werden haben einen range von 1. Das Ergebnis kann nun auf einer Skala von 0-100 aufgetragen werden und repräsentiert mit einer höheren Punktzahl ein besseres Funktionieren.

Zur Berechnung der Punkte aus den Symptomskalen und der Lebensqualitätsskala wird die nachfolgende Formel verwendet:

$$S = ((RS - 1) / \text{range}) \times 100$$

Auch diese Ergebnisse werden auf einer Skala von 0-100 aufgetragen, wobei diesmal ein höherer Punktwert einen höheren Grad an Beschwerden bedeutet.

Während beim IPSS- und beim IIEF-Fragebogen alle Fragen vollständig beantwortet werden mussten, hat man beim QLQ-C30 die Möglichkeit, trotz fehlender Daten die Patienten mit in die Statistik aufzunehmen. Als Voraussetzung müssen dabei allerdings mindestens die Hälfte aller Fragen in einer Skala beantwortet worden sein. Wenn das der Fall ist, nimmt man nur die beantworteten Fragen in die Rechnung auf und ignoriert die missings. Folglich wird die Anzahl der Fragen (Items) einer Skala kleiner. Sollten weniger als die Hälfte der Fragen beantwortet sein, so wird die Skala nicht in die Statistik aufgenommen (Aaronson et al., 1993).

Den IPSS-Fragebogen (International Prostate Symptom Score) beantworteten 213 Männer (43%) richtig und vollständig, den IIEF-5 Fragebogen 185 Patienten (37%). Die Auswertung des QLQ-C30 Fragebogens zeigt sich in Tabelle 5.

Tabelle 6: Häufigkeitsverteilung der Antworten des Quality of Life Questionnaire -C30 Fragebogens

	N	Prozent
Körperlicher Zustand	215	43,4%
Rollenfunktion	216	43,6%
Emotionaler Zustand	207	41,8%
Wahrnehmung	207	41,8%
Soziale Kontakte	206	41,6%
Lebensqualität	211	42,6%
Müdigkeit	213	43,0%
Übelkeit und Erbrechen	215	43,4%
Schmerzen	213	43,0%
Dyspnoe	215	43,4%
Schlaflosigkeit	215	43,4%
Appetitlosigkeit	213	43,0%
Obstipation	213	43,0%
Diarrhö	213	43,0%
finanzielle Schwierigkeiten	207	41,8%

C. Ergebnisse

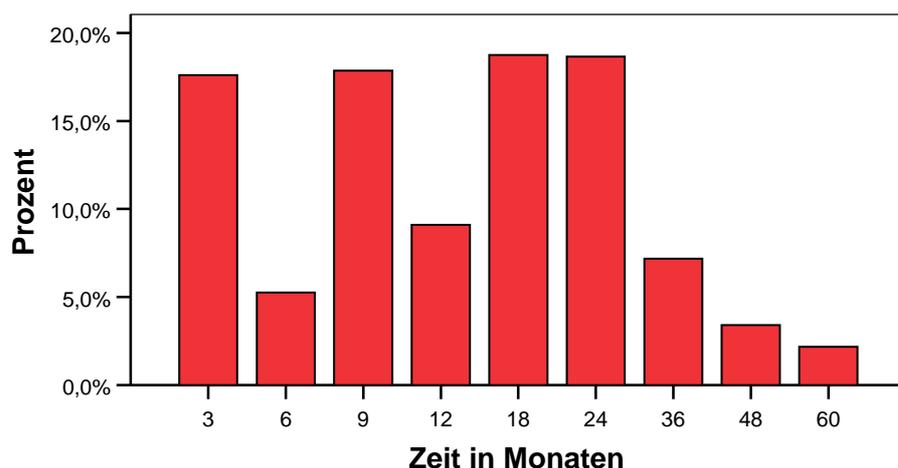
1. Deskriptive Statistik

Bei der deskriptiven Statistik wird auf die Anzahl, die Mittelwerte mit Standardabweichung, die medianen-, minimalen- und maximalen Werte sowie das 25. Perzentil und das 75. Perzentil der gefundenen Parameter eingegangen. Dies erfolgt für das Gesamtkollektiv, die Gruppe der perkutan bestrahlten Patienten (Gruppe 1) und die Patienten, die sich einer Kombination aus perkutaner Bestrahlung mit anschließender HDR-Brachytherapie unterzogen haben (Gruppe 2).

1.1 Beobachtungszeitraum

Die mediane Nachbeobachtungszeit beider Therapiegruppen betrug 24 Monate. Von 23 Patienten (6%) war es uns möglich, PSA-Werte nach fünf Jahren zu ermitteln, von 33 Patienten (9%) nach vier Jahren und von 55 Männern (14%) nach drei Jahren.

Abbildung 7: Nachbeobachtungszeit des gesamten Patientenkollektivs

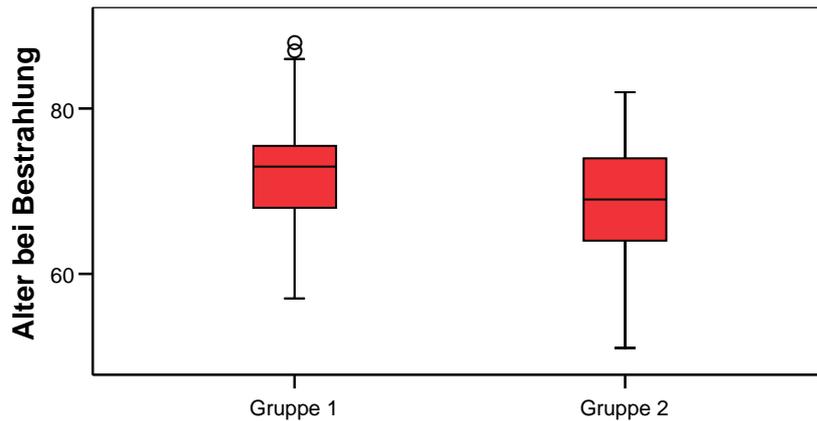


1.2 Alter der Patienten

Von den 384 in die Studie aufgenommenen Männern konnte von 382 Patienten (99,5%) das Alter ermittelt werden. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns lag das mittlere und das mediane Alter bei 71 Jahren. Der Altersquerschnitt des Patientenkollektivs reichte von 51 bis 88 Jahre. Die Männer der Gruppe 1 hatten einen Altersquerschnitt von 57 bis 88 Jahren. Hier lag der Durchschnitt bei 72 ± 5 Jahren [71,5; 72,9]. Der Altersquerschnitt der Gruppe 2 befand sich zwischen 51 und 82 Jahren und das Durchschnittsalter lag bei 69 ± 7 Jahren [67,6; 69,7].

Tabelle 7: Alter der Patienten mit Prostatakarzinom bei Bestrahlung

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Gruppe 1	228	72	5	57	68	73	76	88
Gruppe 2	154	69	7	51	64	69	74	82

Abbildung 8: Patientenalter zum Zeitpunkt der Bestrahlung

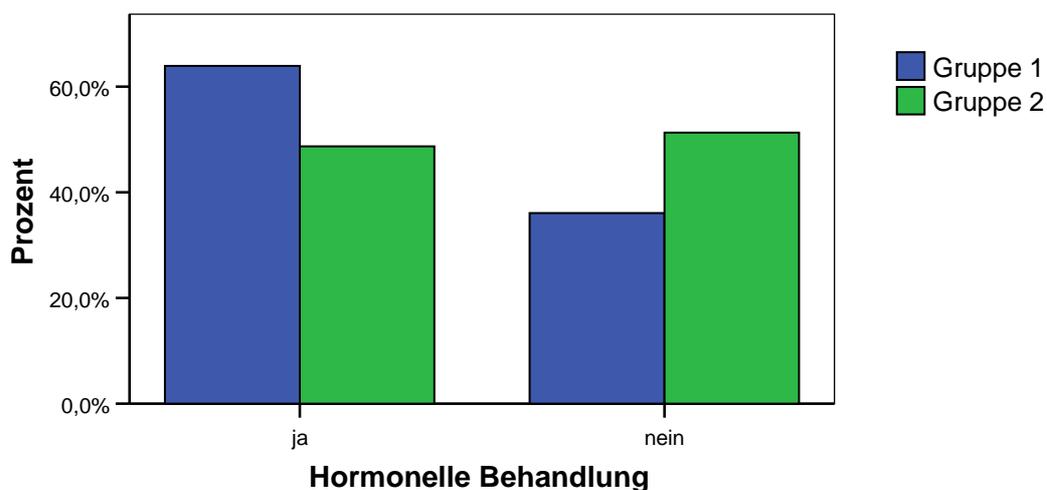
1.3 Adjuvante hormonelle Maßnahmen

Bei 222 von 384 Patienten (57,8%) wurde eine adjuvante Antiandrogentherapie durchgeführt. In Gruppe 1 waren es 174 Männer (63,9%), in Gruppe 2 hingegen nur 75 Patienten (48,7%).

Tabelle 8: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der antiandrogen behandelten Patienten

	Hormonbehandlung ja		Hormonbehandlung nein	
	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe 1	174	63,9%	83	36,1%
Gruppe 2	75	48,7%	79	51,3%

Abbildung 3: Häufigkeitsverteilung der 2 Therapiegruppen innerhalb der Hormonbehandelten Patienten

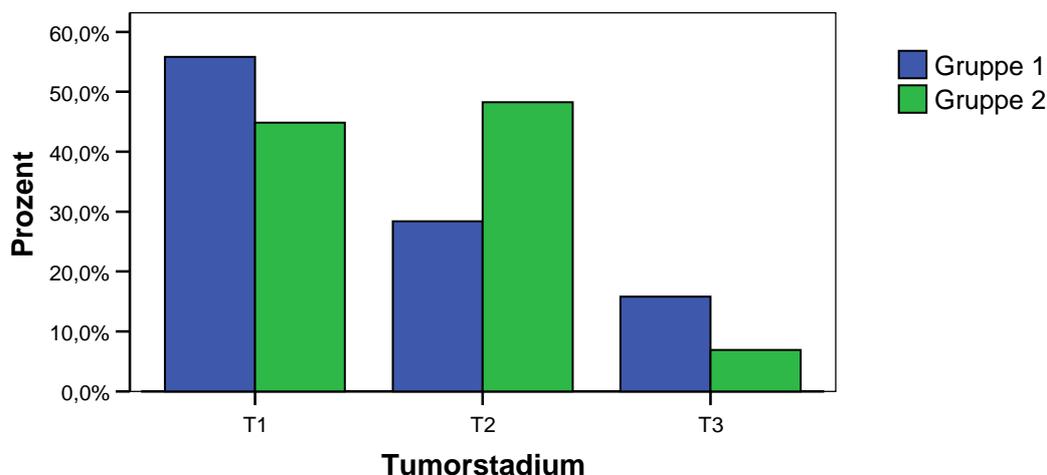


1.4 T- Stadium

Die Einteilung in die T-Stadien erfolgte anhand der TNM-Klassifikation der UICC entweder durch den Pathologen oder wurde mit Hilfe der körperlichen Untersuchung in Verbindung mit einer digital rektalen Examination und der transrektalen Ultraschalluntersuchung (TRUS) klinisch durch den Urologen bestimmt. Das T-Stadium konnte auf diesem Wege von 360 der 384 Patienten (93,8%) eruiert werden. Bei 316 Patienten (87,8%) bestanden Tumore im Stadium $\leq T2$, und bei 44 Patienten (22,7%) wurden die Tumore als organüberschreitend (T3 Stadium) eingestuft. Nachfolgende Abbildung zeigt die Häufigkeitsverteilung der T-Stadien bezogen auf die Therapiegruppen.

Tabelle 9: Häufigkeitsverteilung der 2 Therapiegruppen innerhalb der Tumorstadien bei Patienten mit Prostatakarzinom

	T1		T2		T3	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe 1	120	55,8%	61	28,4%	34	15,8%
Gruppe 2	65	44,8%	70	48,3%	10	6,9%

Abbildung 4: Verteilung der 2 Therapiegruppen innerhalb der Tumorstadien

1.5 N-Stadium

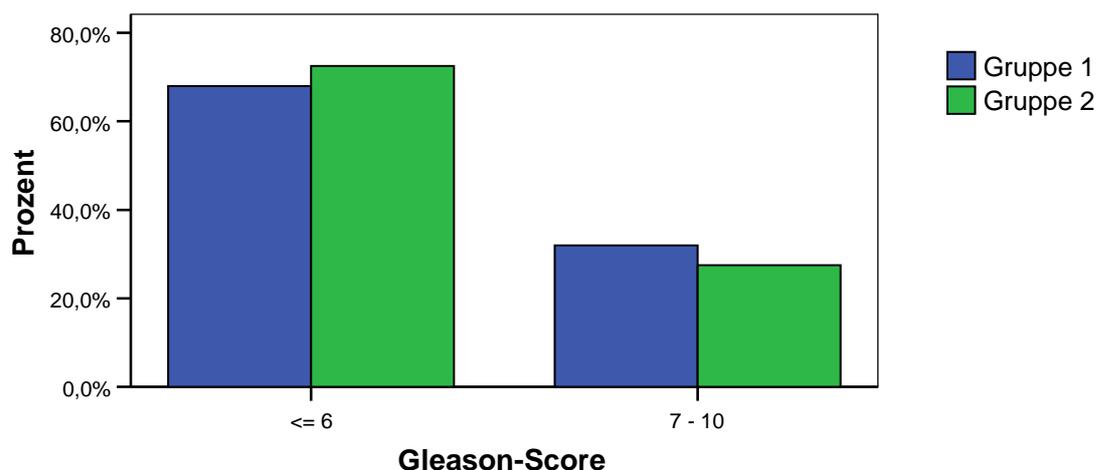
Der Nodalstatus wurde mittels Computertomographie ermittelt und wie das T-Stadium nach der TNM-Klassifikation der UICC eingeteilt. Eine Aussage der Lymphknotenbeteiligung lässt sich bei 193 Patienten (50,3%) machen. 122 Patienten (53,0%) der Gruppe 1 und 63 Patienten (40,9%) der Gruppe 2 weisen ein N0 Stadium auf.

1.6 Grading

Gleason-Werte von 335 Patienten (87,2%) waren bekannt. Zur besseren Übersicht und analytischen Berechnung wurden zwei Gleasongruppen gebildet. Die erste Gruppe beinhaltet Patienten mit einem Gleason-Score von ≤ 6 , die zweite Gruppe fasst Männer mit einem Gleason-Score von ≥ 7 zusammen. Da ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem Gleason-Score und dem Grading nach UICC besteht, wurde in dieser Arbeit auch die Malignitätsbestimmung nach der UICC näher bestimmt. Das G1 Stadium entspricht einem Gleason-Score von 2-4, das G2 Stadium einem Gleason-Score von 5-7 und das G3 Stadium einem Gleason-Score von 8-10. So war es uns bei einigen Patienten möglich, sie in eine der oben genannten Gleasongruppen einzuordnen. Es waren nun Angaben von 374 Patienten (97,4%) vorhanden. 261 Männer (69,8%) hatten einen Gleason Score von ≤ 6 , 113 Männer (30,2%) wiesen einen Score von ≥ 7 auf. Die Häufigkeitsverteilung der Patienten innerhalb der Therapiegruppen wird in Abbildung 5 angegeben.

Tabelle 10: Häufigkeitsverteilung der Gleason-Scores innerhalb der Therapiegruppen

	Gleason-Score ≤ 6		Gleason-Score ≥ 7	
	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe 1	153	68,0%	72	32,0%
Gruppe 2	108	72,5%	41	27,5%

Abbildung 5: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Gleason-Scores

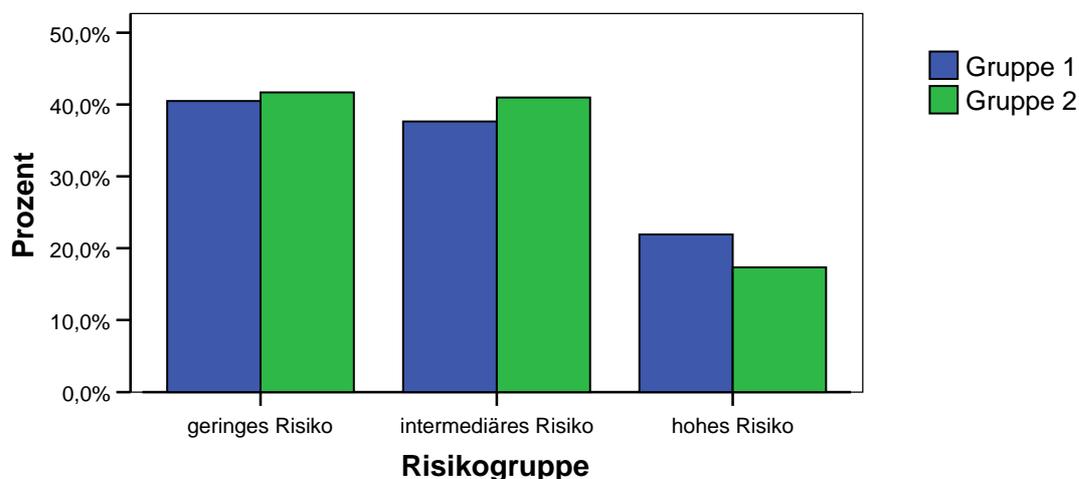
1.7 Risikogruppe

85 Patienten (40,5%) der Gruppe 1 und 60 Patienten (41,7%) der Gruppe 2 wiesen ein geringes Risikoprofil auf. 79 Patienten (37,6%) der Gruppe 1 bzw. 59 Patienten (41%) der Gruppe 2 hatten ein intermediäres Risikoprofil, und mit einem hohen Risiko, ein Rezidiv zu bekommen, wurden 46 Patienten (21,9%) der ersten Gruppe und 25 Patienten (17,4%) der zweiten Gruppe eingestuft. Insgesamt hatten nur 71 Männer (20,1%) ein hohes Risikoprofil.

Tabelle 11: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Risikogruppen

	geringes Risiko		intermediäres Risiko		hohes Risiko	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe 1	85	40,5%	79	37,6%	46	21,9%
Gruppe 2	60	41,7%	59	41,0%	25	17,4%

Abbildung 6: Verteilung der 2 Therapiegruppen innerhalb der Risikogruppen für Patienten mit Prostatakarzinom



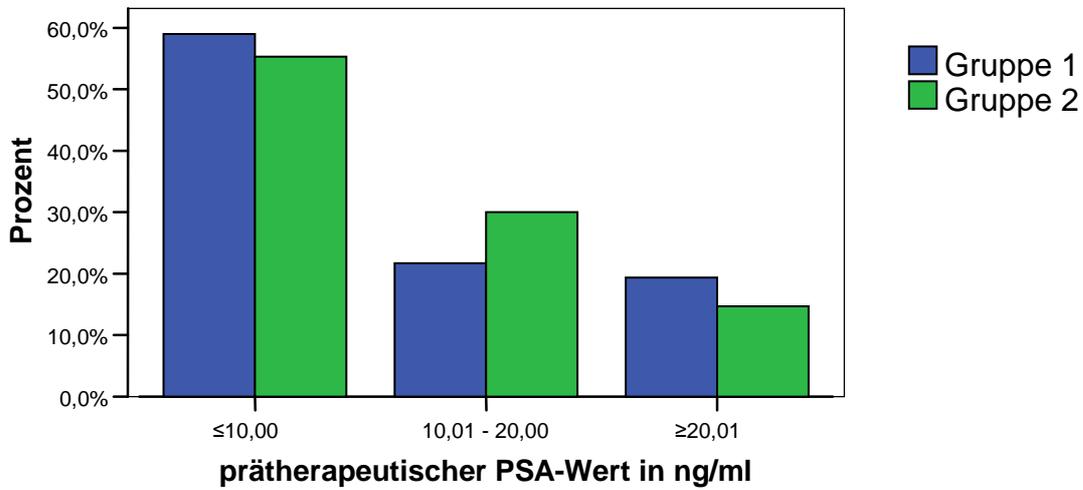
1.8 Prätherapeutischer Prostataspezifischer Antigen-Wert

Der prätherapeutische PSA-Wert, der als Prognosefaktor gilt, konnte von 367 Patienten (95,6%) ermittelt werden. Wurden adjuvante antiandrogene Maßnahmen durchgeführt, versteht sich der PSA-Wert als vor diesem Zeitpunkt erhoben. In Gruppe 1 und 2 betrug der Median jeweils 8,5 ng/ml und 9,4 ng/ml. Der maximale und der minimale Wert der Gruppe 1 betrug 0,51 ng/ml und 300 ng/ml. In der Gruppe 2 fanden sich Werte von 1,2 ng/ml bis 108 ng/ml. Ferner wurden die Patienten für die analytische Statistik anhand ihrer PSA-Werte in drei Gruppen unterteilt. Die Häufigkeitsverteilung dieser Gruppen wird in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der prätherapeutisch gemessenen PSA-Werte (ng/ml)

	≤ 10,00		10,01 - 20,00		≥ 20,01	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe 1	137	60,6%	47	20,8%	42	18,6%
Gruppe 2	86	56,2%	45	29,4%	22	14,4%

Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der prätherapeutischen PSA-Werte (ng/ml)



1.9 Posttherapeutischer PSA-Wert

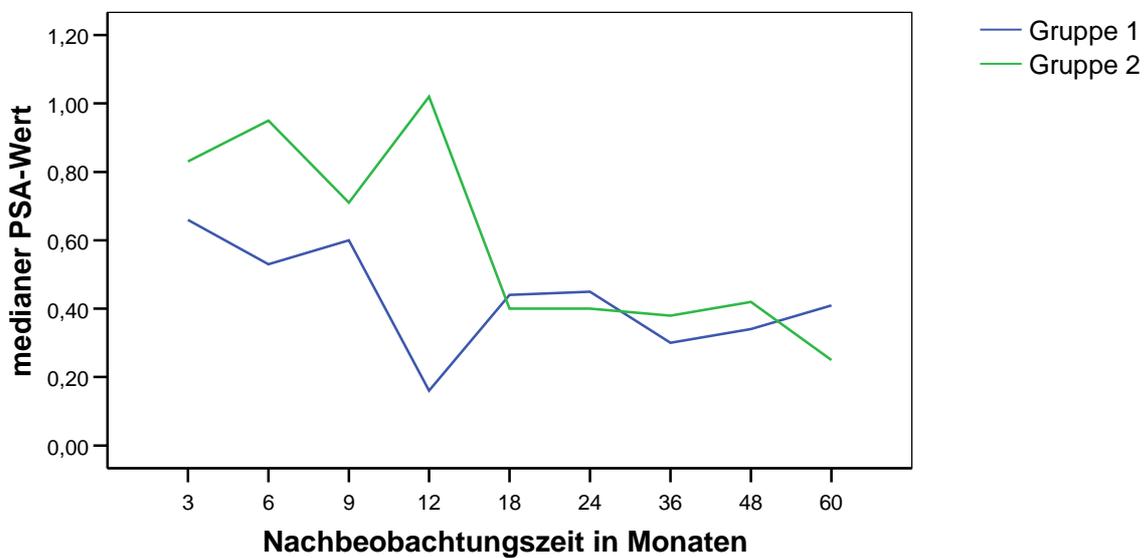
In unserer Statistik wurden PSA-Werte von 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48 und 60 Monaten (drei Monate bis fünf Jahre) nach Bestrahlung aufgenommen. Eine Übersicht der Verteilung der PSA-Werte innerhalb der Therapiegruppen wird in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der posttherapeutisch gemessenen PSA-Werte (ng/ml)

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
PSA-Wert nach 3 Monaten								
Gruppe 1	169	2,39	5,35	0,00	0,20	0,66	2,05	50,00
Gruppe 2	110	1,50	2,52	0,00	0,18	0,83	1,77	21,00
PSA-Wert nach 6 Monaten								
Gruppe 1	53	3,74	12,67	0,00	0,00	0,53	1,60	80,10
Gruppe 2	37	4,94	11,60	0,00	0,40	0,95	2,34	54,70
PSA-Wert nach 9 Monaten								
Gruppe 1	149	3,97	21,43	0,00	0,19	0,60	1,60	251,70
Gruppe 2	93	1,42	2,68	0,00	0,20	0,71	1,40	22,00
PSA-Wert nach 12 Monaten								
Gruppe 1	43	1,43	4,04	0,00	0,10	0,16	1,40	25,60
Gruppe 2	39	4,32	11,46	0,00	0,44	1,02	1,75	64,00
PSA-Wert nach 18 Monaten								
Gruppe 1	149	1,44	6,59	0,00	0,14	0,44	0,97	79,24
Gruppe 2	94	1,56	5,83	0,00	0,17	0,40	1,42	56,00
PSA-Wert nach 24 Monaten								
Gruppe 1	132	1,25	3,04	0,00	0,17	0,45	1,20	26,26
Gruppe 2	93	1,21	3,45	0,00	0,11	0,40	0,83	24,00
PSA-Wert nach 36 Monaten								
Gruppe 1	41	0,46	0,57	0,00	0,00	0,30	0,74	2,80
Gruppe 2	42	2,53	9,30	0,00	0,00	0,38	0,78	60,00
PSA-Wert nach 48 Monaten								
Gruppe 1	19	0,84	1,45	0,00	0,13	0,34	0,89	5,99
Gruppe 2	17	0,57	0,82	0,00	0,00	0,42	0,80	3,30
PSA-Wert nach 60 Monaten								
Gruppe 1	16	9,48	31,34	0,00	0,00	0,41	2,80	126,40
Gruppe 2	8	0,87	1,96	0,00	0,00	0,25	0,39	5,71

In Abbildung 8 wird der posttherapeutische, mediane PSA-Verlauf beider Therapiegruppen veranschaulicht. Dabei fallen bis nach einer Beobachtungszeit von 18 Monaten generell höhere PSA-Werte der Gruppe 2 im Vergleich zu Gruppe 1 auf. Nach einem Jahr erreichten die perkutan bestrahlten Patienten ohne Brachytherapie einen medianen PSA-Wert von 0,16 ng/ml, während dieser bei den kombiniert Bestrahlten 1,02 ng/ml betrug. Anschließend kam es (nach 18 Monaten) zu einer Angleichung der PSA-Werte beider Therapiegruppen. Bis zum Ende der Nachbeobachtungszeit pendelten sich die PSA-Werte zwischen 0,25 bis 0,41 ng/ml ein.

Abbildung 8: PSA-Verlauf (ng/ml) beider Therapieformen nach Bestrahlung der Patienten mit Prostatakarzinom



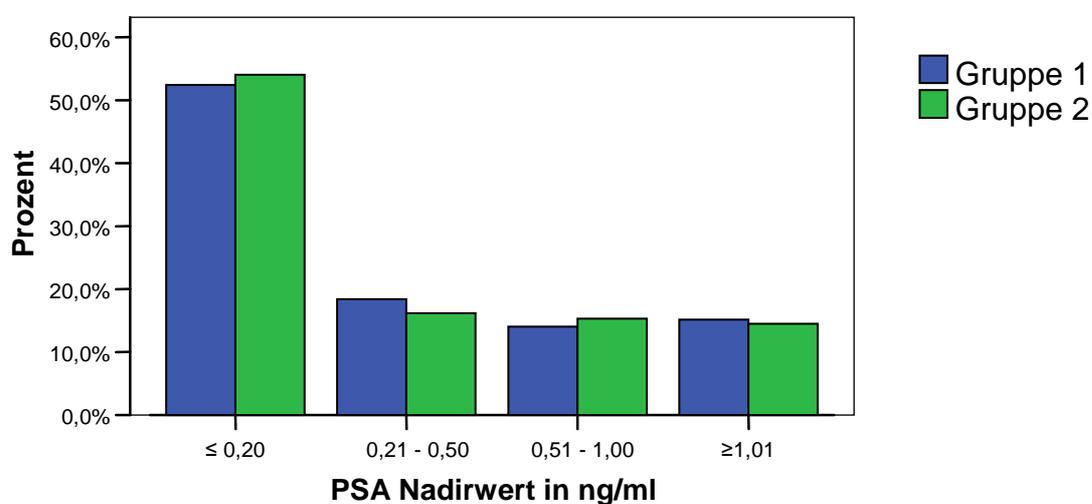
1.10 PSA-Nadirwert

Die PSA-Nadirwerte von 309 Patienten (80,5%) insgesamt, 185 (80,4%) der Gruppe 1 und 124 (80,5%) der Gruppe 2 wurden ermittelt. Der mediane Nadirwert der perkutan bestrahlten Patienten betrug 0,17 ng/ml und unterscheidet sich kaum von dem der kombiniert bestrahlten Patienten der 0,2 ng/ml betrug. Der minimale Wert beider Gruppen betrug 0,0 ng/ml. Der maximale Wert der Gruppe 1 und der Gruppe 2 betrug 22,0 ng/ml bzw. 19,0 ng/ml. Anhand der Nadirwerte wurden die Patienten zur weiteren Analyse in vier Nadirgruppen unterteilt. Tabelle 14 stellt die Häufigkeitsverteilung der Nadirgruppen in den Therapiegruppen dar.

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Nadirwerte nach Bestrahlung

	≤ 0,20		0,21 - 0,50		0,51 - 1,00		≥1,01	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe 1	97	52,4%	34	18,4%	26	14,1%	28	15,1%
Gruppe 2	67	54,0%	20	16,1%	19	15,3%	18	14,5%

Abbildung 9: Verteilung der beiden Therapiegruppen innerhalb der verschiedenen Nadirwerte nach Bestrahlung



1.11 Zeit bis zum Erreichen des Nadirwertes

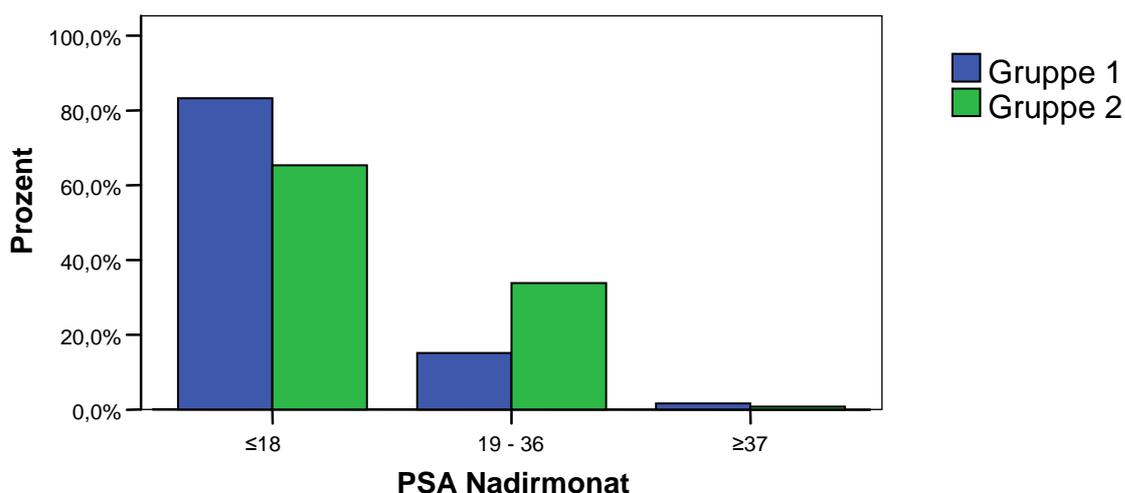
Die mediane Zeit bis zum Erreichen des Nadirwertes betrug sowohl für die perkutan bestrahlten Männer wie auch für die kombiniert bestrahlten Patienten neun Monate. Das Minimum bzw. Maximum beider Therapiegruppen betrug drei bzw. 48 Monate. Des Weiteren wurden die Patienten nach der Zeit bis zum Erreichen des Nadirs in folgende drei Gruppen unterteilt:

- Erste Gruppe: Nadirwert innerhalb von ≤ 18 Monaten erreicht
- Zweite Gruppe: Nadirwert innerhalb von 19 bis 36 Monaten erreicht
- Dritte Gruppe: Nadirwert innerhalb von ≥ 37 Monaten erreicht

Die Mehrheit der nicht kombiniert bestrahlten Männer (83,2%) sowie der größte Anteil der kombiniert bestrahlten Patienten (65,3%) erreichten den PSA-Nadirwert innerhalb von 18 Monaten.

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Nadirmonate

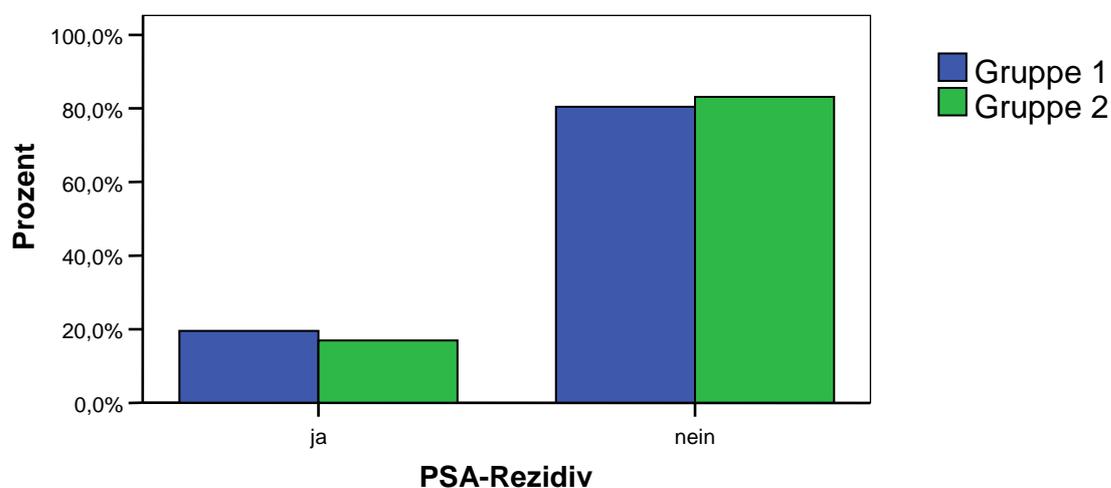
	≤18		19-36		≥37	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe 1	154	83,2%	28	15,1%	3	1,6%
Gruppe 2	81	65,3%	42	33,9%	1	,8%

Abbildung 10: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Nadirmonate

1.12 Rezidiv

Als Wiederauftreten der Erkrankung wurden zum einen der Wiederanstieg des PSA-Wertes um $\geq 2,0$ ng/ml über dem Nadirwert, gemäß den ASTRO- und RTGO-Kriterien, und zum anderen der erstmalige oder erneute Einsatz von Hormonen nach der Bestrahlung gewertet. Nach dieser Definition bekamen 45 Männer (19,6%) der perkutan bestrahlten Patienten (Gruppe 1) und 26 Männer (16,9%) der kombiniert bestrahlten Patienten (Gruppe 2) im Laufe der Nachbeobachtungszeit ein Rezidiv.

Abbildung 11: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen bei Patienten mit und ohne Rezidiv nach Bestrahlung



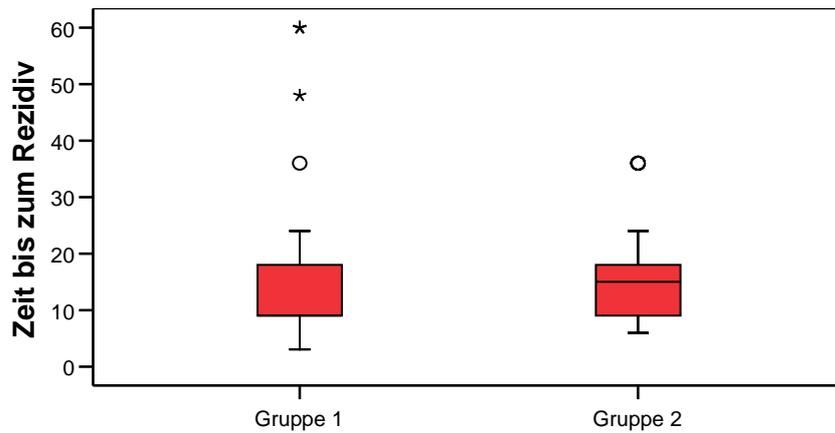
1.13 Latenzzeit bis zum Rezidiv

Die insgesamt 71 Männer, die ein Rezidiv bekommen haben, erlitten dieses nach einer medianen Zeit von 12 Monaten. Im Unterschied zu Gruppe 1 (Median 12 Monate) ist die mediane Zeit bis zum Rezidiv bei Gruppe 2 kürzer (9 Monate). Bei beiden Therapiegruppen bekamen 75% der Männer, die ein Rezidiv entwickelten, dieses innerhalb von 18 Monaten.

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Monate bis zum Erreichen des Rezidivs

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Gesamt	71	17	13	3	9	12	18	60
Gruppe 1	45	17	15	3	9	9	18	60
Gruppe 2	26	17	11	6	9	15	18	36

Abbildung 12: Zeit bis zum Erreichen des Rezidivs (Monate) für beide Therapiegruppen



2. Analytische Statistik

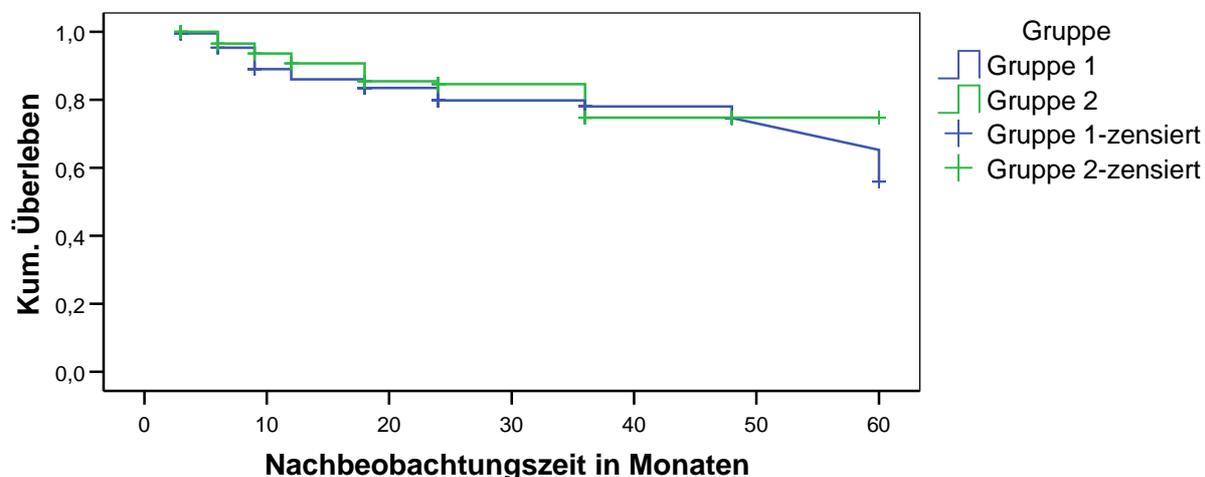
2.1 Kaplan-Meier-Überlebensraten und Log-Rank-Test

Mit den folgenden Survival-Analysen nach Kaplan-Meier werden die kumulativen Wahrscheinlichkeiten bis zum Auftreten eines Ereignisses dargestellt. Das Patientenkollektiv wurde in zwei Therapiegruppen unterteilt. Die blaue Kurve steht für die Gruppe der perkutan bestrahlten Patienten ohne anschließende High-Dose-Rate-Brachytherapie (Gruppe 1), die grüne Kurve für die Gruppe der kombiniert bestrahlten Patienten (Gruppe 2).

2.1.1 Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapiegruppe 1 und 2

In dieser Kaplan-Meier-Kurve wird die kumulative Wahrscheinlichkeit, progressionsfrei zu bleiben, für die beiden Therapieformen gegenübergestellt.

Abbildung 13: Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapiegruppe



Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	230	45	185	80,4%
Gruppe 2	154	26	128	83,1%
Gesamt	384	71	313	81,5%

	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,76	1	0,38

Bezüglich der rezidivfreien Raten war kein signifikanter Unterschied zwischen den perkutan bestrahlten Patienten und denen mit einer Kombination aus perkutaner Bestrahlung und High-Dose-Rate-Brachytherapie zu sehen. Der p-Wert betrug 0,38. Das bedeutet, dass die Patienten der Gruppe 1 keine höhere kumulative Wahrscheinlichkeit aufweisen, ein Rezidiv zu bekommen, als die der Gruppe 2. Die zweite Gruppe kam im beobachteten Zeitraum mit 83,1% zu 80,4% geringfügig häufiger als die erste Gruppe in den rezidivfreien Zustand. Auch die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit unterschied sich mit 49,6 Monaten zu 50,4 Monaten nur geringfügig.

Fazit:

Es stellte sich also heraus, dass die beiden Therapiegruppen sich hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei zu bleiben, nicht unterschieden. Um zu untersuchen, ob dies auch in definierten Untergruppen der Fall ist, wurden folgende Kaplan-Meier-Analysen durchgeführt.

2.1.2 Rezidivfreies Überleben der Therapiegruppen mit und ohne Antiandrogentherapie

In den folgenden zwei Grafiken wird dargestellt, wie sich die kumulative progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb der Patienten mit adjuvanter Hormontherapie und der nicht-adjuvant behandelten Männer für die beiden Therapiegruppen verhält.

Abbildung 14: Rezidivfreies Überleben der hormonbehandelten Patienten in Abhängigkeit der Therapiegruppen

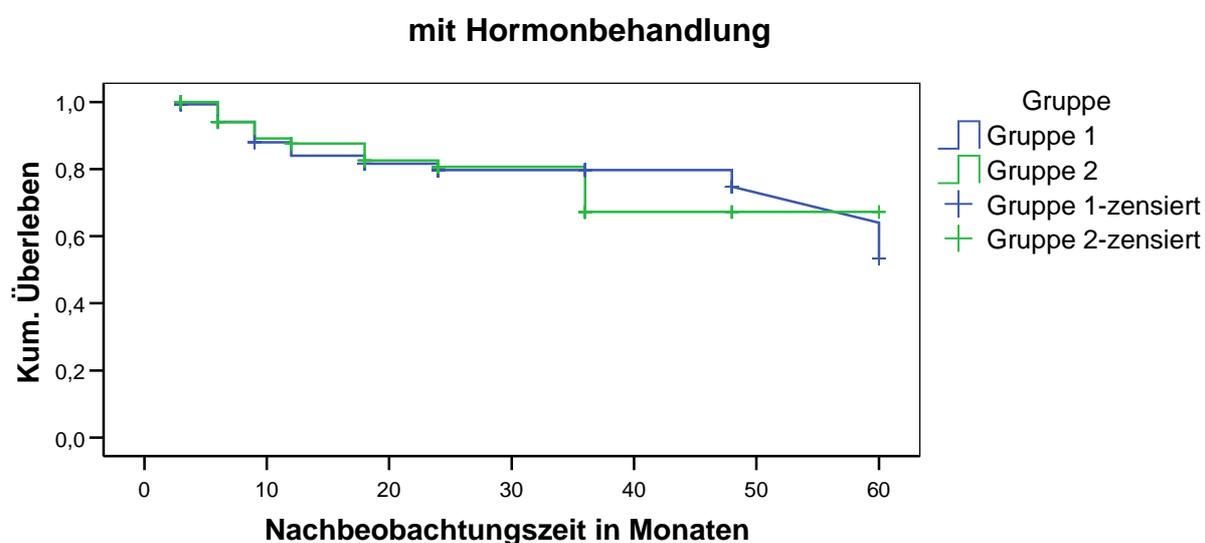


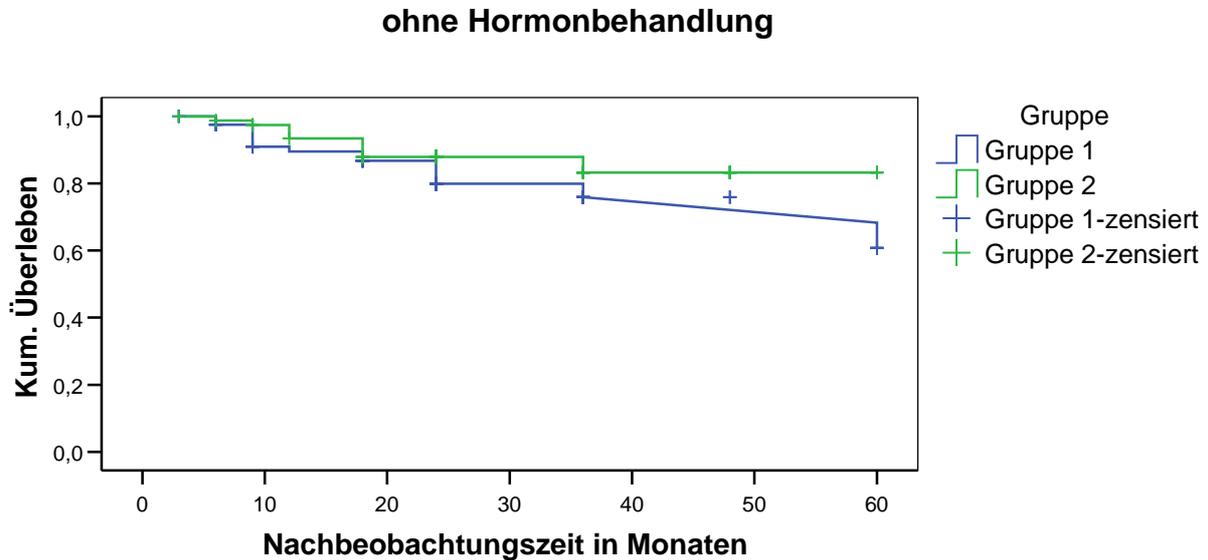
Abbildung 1

Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	147	29	118	80,3%
Gruppe 2	75	16	59	78,7%
Gesamt	222	45	177	79,7%

	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,03	1	0,86

Für die Patienten, die adjuvant mit einer Antiandrogentherapie behandelt wurden, ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten der Gruppe 1 und 2 ($p = 0,86$). Die mittlere Überlebenszeit betrug 49,5 (Gruppe 1) und 47,5 (Gruppe 2) Monate. Zu 80,3% blieben die perkutan bestrahlten Patienten und zu 78,7% die kombiniert bestrahlten Patienten rezidivfrei.

Abbildung 15: Rezidivfreies Überleben der nicht adjuvant hormonbehandelten Patienten in Abhängigkeit der Therapiegruppen



Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	83	16	67	80,7%
Gruppe 2	79	10	69	87,3%
Gesamt	162	26	136	84,0%

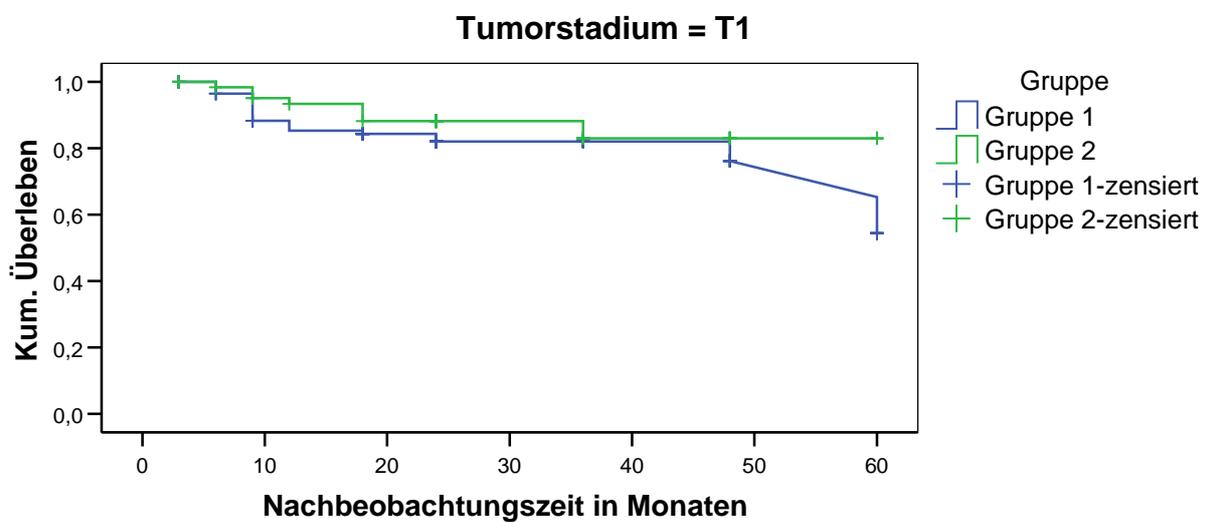
	Statistik	df	Sig.
Log Rank	1,653	1	0,19

Innerhalb der Patienten die keine adjuvante Antiandrogentherapie erhalten haben bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit, mit der einen oder der anderen Therapie ein Rezidiv zu bekommen. Die nur perkutan bestrahlten Patienten waren im beobachteten Zeitraum mit 80,7% (gegenüber 87,3% der Männer der Therapiegruppe 2) seltener rezidivfrei. Der p-Wert nach dem Log-Rank Test betrug 0,19. Die mittlere Zeit für das rezidivfreie Überleben betrug bei Patienten der ersten Gruppe 50,0 Monate, bei Patienten der zweiten Gruppe 53,3 Monate.

2.1.3 Rezidivfreies Überleben der Therapiegruppen, nach T-Stadien eingeteilt

In dieser Kaplan-Meier-Analyse wird die kumulative Wahrscheinlichkeit, einen progressionsfreien Zustand zu erlangen, für Patienten mit Tumoren der Stadien T1-T3 der beiden Therapiegruppen dargestellt.

Abbildung 16: Rezidivfreies Überleben im T1-Stadium in Abhängigkeit der beiden Therapiegruppen

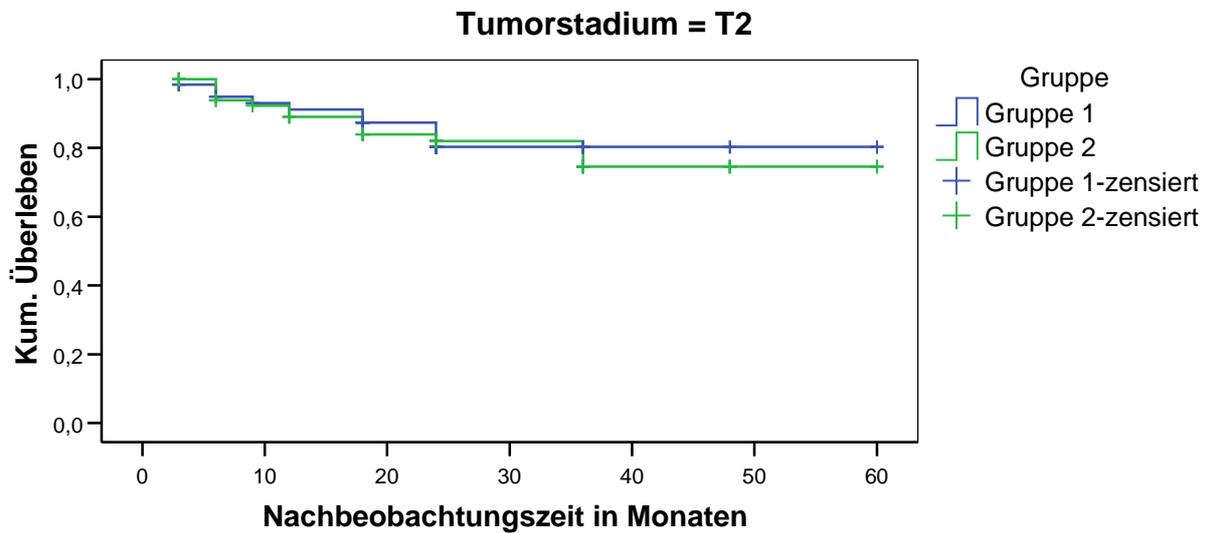


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	120	22	98	81,7%
Gruppe 2	65	8	57	87,7%
Gesamt	185	30	155	83,8%

	Statistik	df	Sig.
Log Rank	1,38	1	0,24

Für die Männer im T1-Stadium ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit perkutan bestrahlter Männer oder denjenigen, die eine kombinierte Therapie erhielten. Der Log-Rank-Test betrug 0,24. Die Männer der Gruppe 2 bekamen mit 87,7% zu 81,7% der Männer der Gruppe 1 im beobachteten Zeitraum häufiger kein Rezidiv.

Abbildung 17: Rezidivfreies Überleben im T2-Stadium in Abhängigkeit der Therapiegruppen

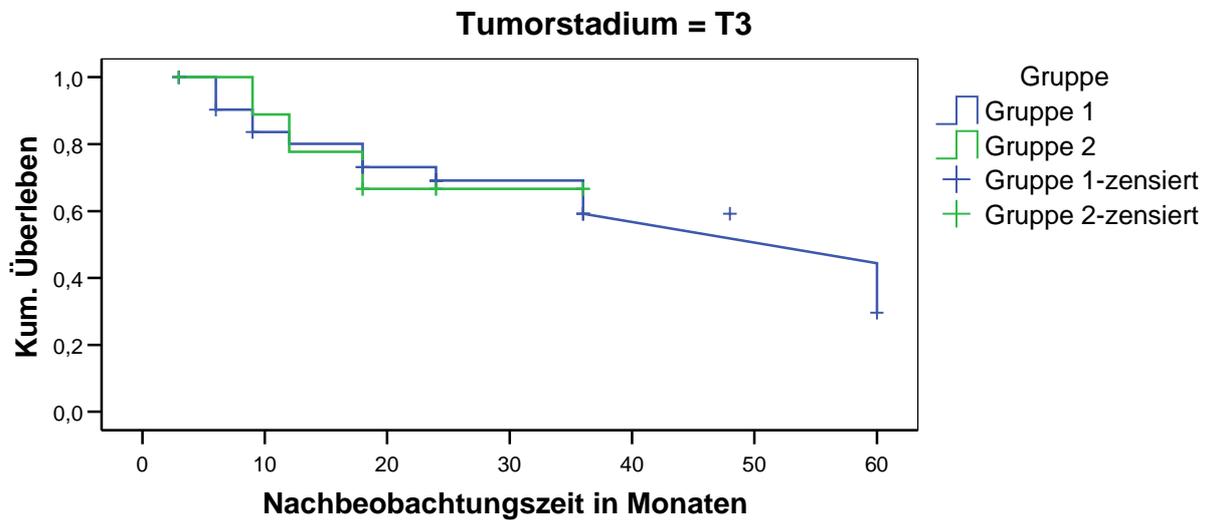


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	61	10	51	83,6%
Gruppe 2	70	13	57	81,4%
Gesamt	131	23	108	82,4%

	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,04	1	0,84

Für die Patienten im Stadium T2 war bezüglich der PSA-rezidivfreien Wahrscheinlichkeit kein signifikanter Unterschied zwischen den Männern der Gruppe 1 und 2 zu verzeichnen ($p = 0,84$). Die perkutan bestrahlten Patienten und die kombiniert bestrahlten Patienten wurden mit 83,6 bzw. 81,4% etwa gleich häufig rezidivfrei.

Abbildung 18: Rezidivfreies Überleben im T3-Stadium in Abhängigkeit der beiden Therapiegruppen



Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	34	11	23	67,6%
Gruppe 2	10	3	7	70,0%
Gesamt	44	14	30	68,2%

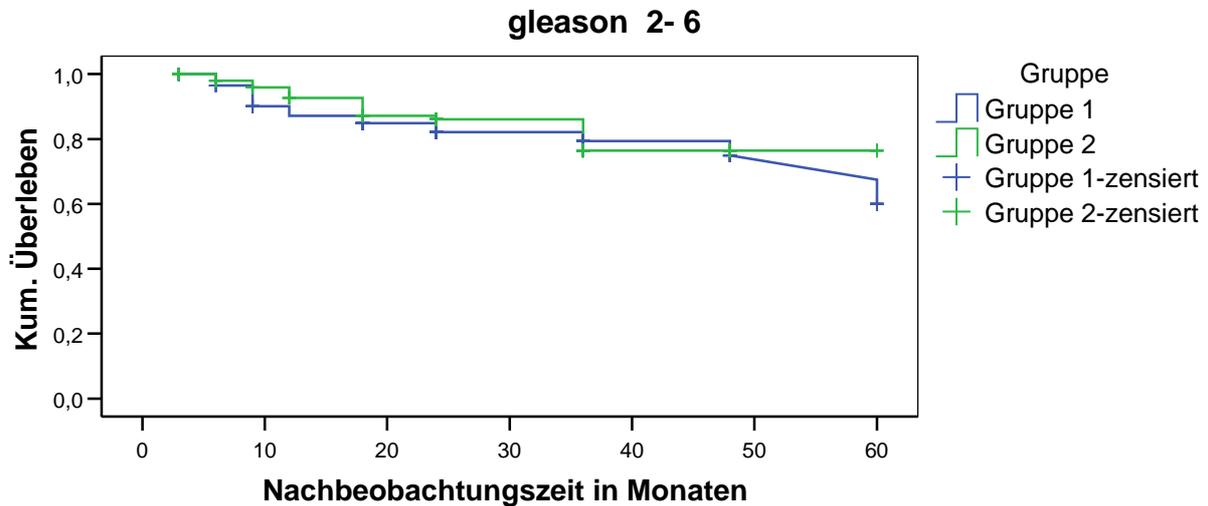
	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,00	1	0,98

Auch für die Männer im T3-Stadium ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Log-Rank-Test betrug 0,98. Die Gruppe 2 bekam mit 70,0% zu 67,6% der Gruppe 1, geringfügig weniger Rezidive.

2.1.4 Rezidivfreies Überleben der Therapiegruppen nach Gleasongruppen eingeteilt

In den folgenden zwei Grafiken soll dargestellt werden, wie sich die kumulative rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb der Patienten mit einem Gleason-Score von ≤ 6 und ≥ 7 für die beiden Therapiegruppen verhält.

Abbildung 19: Rezidivfreies Überleben für Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 in Abhängigkeit der Therapiegruppen

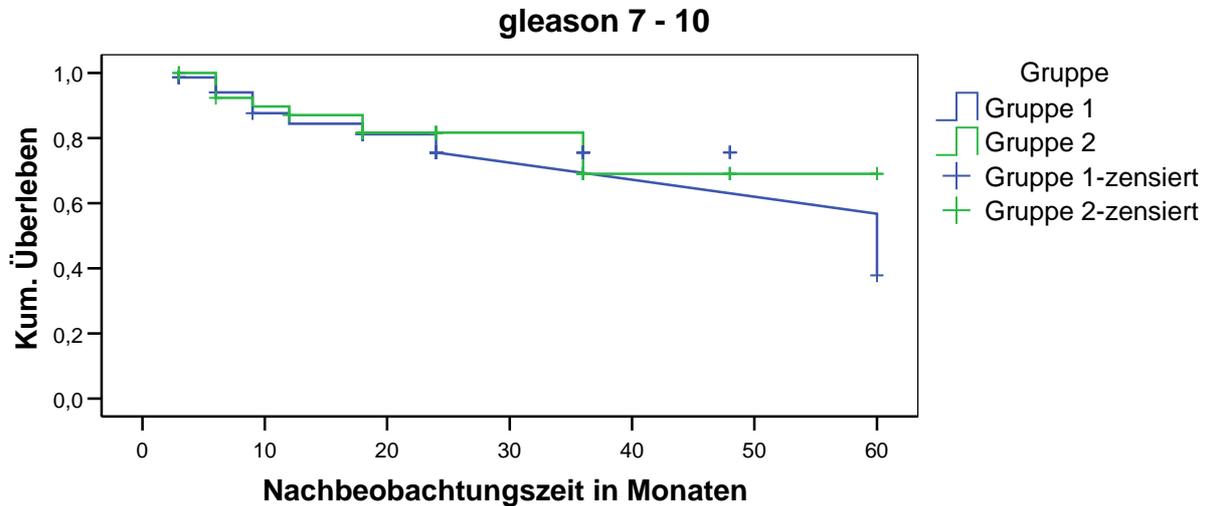


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	153	28	125	81,7%
Gruppe 2	108	16	92	85,2%
Gesamt	261	44	217	83,1%

	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,55	1	0,45

Für die Patienten, die einen Gleason-Score ≤ 6 aufwiesen, ergab sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeit perkutan bestrahlter Männer oder derjenigen, die eine kombinierte Therapie erhielten. Der Log-Rank-Test betrug 0,45. Die Männer der Gruppe 2 blieben mit 85,2 zu 82,7% der Männer der Gruppe 1 in dem beobachteten Zeitraum häufiger rezidivfrei. Die mittlere Zeit des rezidivfreien Überlebens betrug 50,3 Monate im Kollektiv der perkutan bestrahlten Patienten und bei Patienten, die eine kombinierte Therapie erhalten haben, 51,3 Monate.

Abbildung 20: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit einem Gleason-Score von 7-10 in Abhängigkeit der Therapiegruppen



Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	72	16	56	77,8%
Gruppe 2	41	9	32	78,0%
Gesamt	113	25	88	77,9%

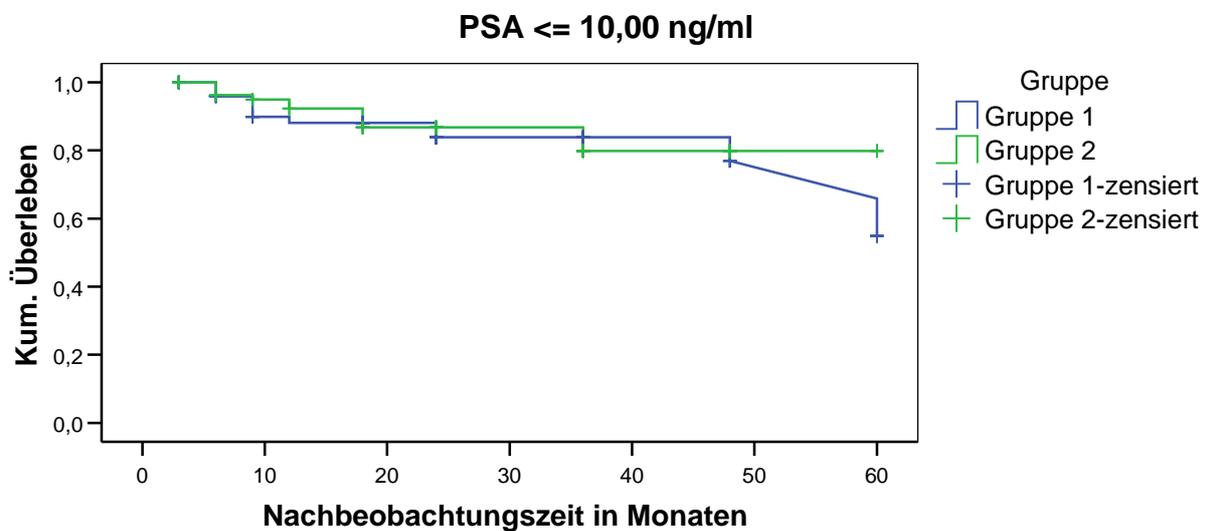
	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,09	1	0,76

Patienten, die einen Gleason-Score zwischen 7-10 aufwiesen, ergaben keinen signifikanten Unterschied innerhalb der Therapiegruppen 1 und 2 hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit eines rezidivfreien Überlebens. Der Log-Rank-Test betrug 0,76. Die Gruppen 1 und 2 blieben im beobachteten Zeitraum mit 78,0 zu 77,8% beinahe gleich häufig rezidivfrei. Auch das mittlere rezidivfreie Überleben stellte sich mit 48,5 Monaten der Gruppe 1 und 47,9 Monaten der Gruppe 2 annähernd gleich dar.

2.1.5 Rezidivfreies Überleben der Therapiegruppen bei unterschiedlichen prätherapeutischen PSA-Werten

In nachfolgenden Abbildungen wird dargestellt, wie sich die kumulative Wahrscheinlichkeit, für das rezidivfreie Überleben für folgende drei prätherapeutische PSA-Gruppen in den jeweiligen Therapiegruppen verhält.

Abbildung 21: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit prätherapeutischen PSA-Werten ≤ 10 ng/ml in Abhängigkeit der Therapiegruppen



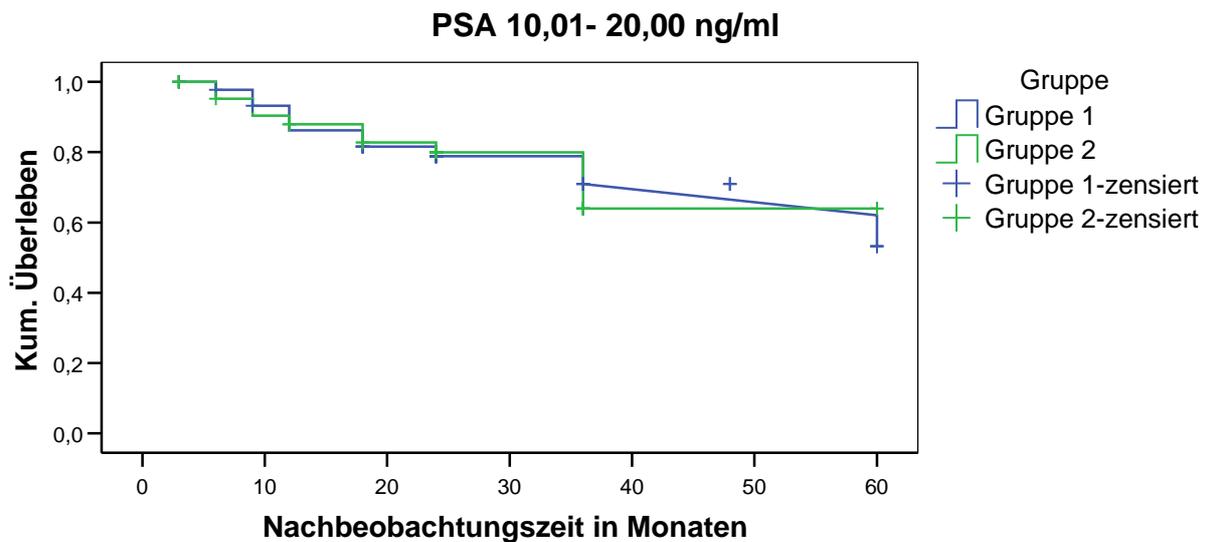
Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	128	21	107	83,6%
Gruppe 2	83	12	71	85,5%
Gesamt	211	33	178	84,4%

	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,27	1	0,59

Zwischen den Therapiegruppen 1 und 2 bestand in der mittleren Überlebenszeit mit 51,5 zu 52,1 Monaten nur ein geringfügiger Unterschied. Auch war bezüglich der PSA-progressionsfreien Wahrscheinlichkeit mit $p = 0,59$ kein signifikanter Unterschied zwischen den nur perkutan und den kombiniert bestrahlten Patienten nachzuweisen. Für das Kollektiv der Gruppe 1 bestand mit

einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 83,6% gegenüber 85,5% der Gruppe 2 kein signifikant höheres Risiko eines Rezidivs.

Abbildung 22: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit prätherapeutischen PSA-Werten zwischen 10,01 und 20 ng/ml in Abhängigkeit der Therapiegruppen

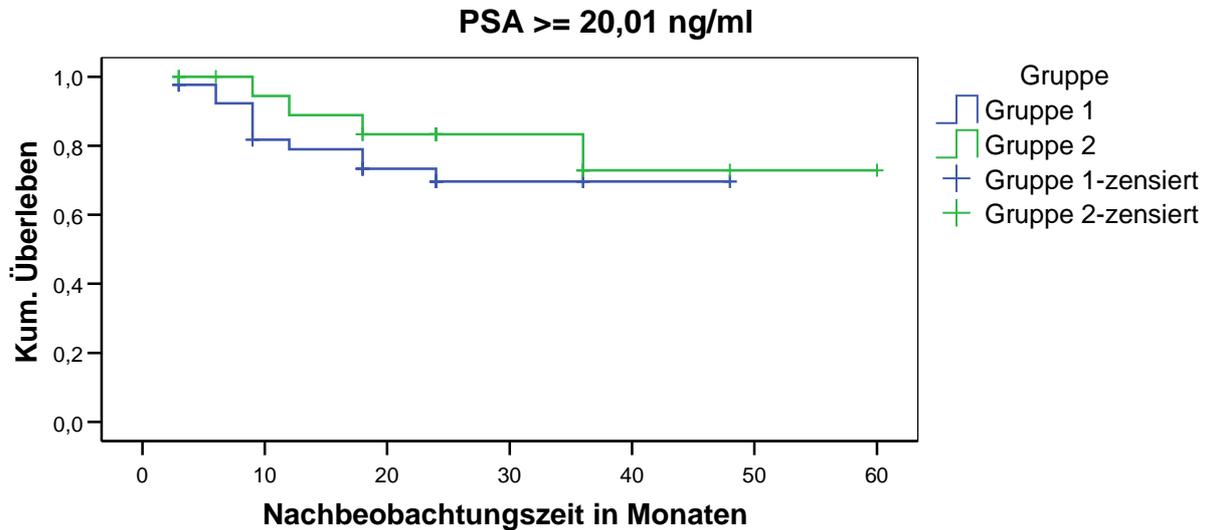


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	47	11	36	76,6%
Gruppe 2	45	10	35	77,8%
Gesamt	92	21	71	77,2%

	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,00	1	0,99

Lag der prätherapeutische PSA-Wert zwischen 10,01 und 20,00 ng/ml, so ergab der Log-Rank-Test mit einem $p = 0,99$ keinen signifikanten Unterschied für die kumulative Wahrscheinlichkeit beider Therapieformen, rezidivfrei zu bleiben. Im beobachteten Zeitraum bekamen 76,6% der Gruppe 1 und 77,8% der Gruppe 2 kein Rezidiv. Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit betrug 48,3 bzw. 46,8 Monate.

Abbildung 23: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit prätherapeutischen PSA-Werten $\geq 20,01$ ng/ml in Abhängigkeit der Therapiegruppen



Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	42	11	31	73,8%
Gruppe 2	22	4	18	81,8%
Gesamt	64	15	49	76,6%

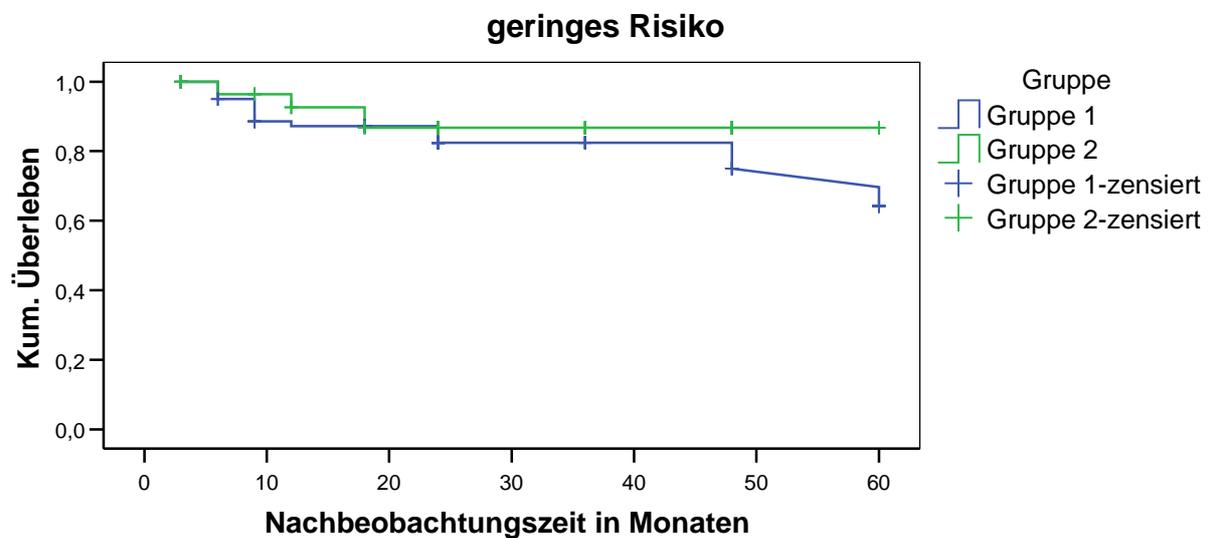
	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,69	1	0,40

Die Grafik verdeutlicht, dass es für prätherapeutische PSA-Werte $\geq 20,01$ ng/ml keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen hinsichtlich ihrer kumulativen Wahrscheinlichkeit, kein Rezidiv zu bekommen, gibt. Der Log-Rank-Test betrug 0,40. Patienten der Therapiegruppe 2 erlitten zu leicht höheren Prozentzahlen (81,8% vs. 73,8%) im dokumentierten Beobachtungszeitraum kein Rezidiv als Patienten der zweiten Gruppe. Auch ist die mittlere Überlebenszeit der zweiten Gruppe war mit 49,7 zu 37,0 Monaten der ersten Gruppe länger.

2.1.6 Rezidivfreies Überleben der Therapiegruppen, nach Risikogruppen eingeteilt

Mit Hilfe dieser Kaplan-Meier-Analyse wird die kumulative Wahrscheinlichkeit, kein Rezidiv zu erlangen, für Patienten innerhalb definierter Risikogruppen, der Kollektive perkutane Bestrahlung und kombinierte Bestrahlung verglichen.

Abbildung 24: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit geringem Risikoprofil in Abhängigkeit der Therapiegruppen

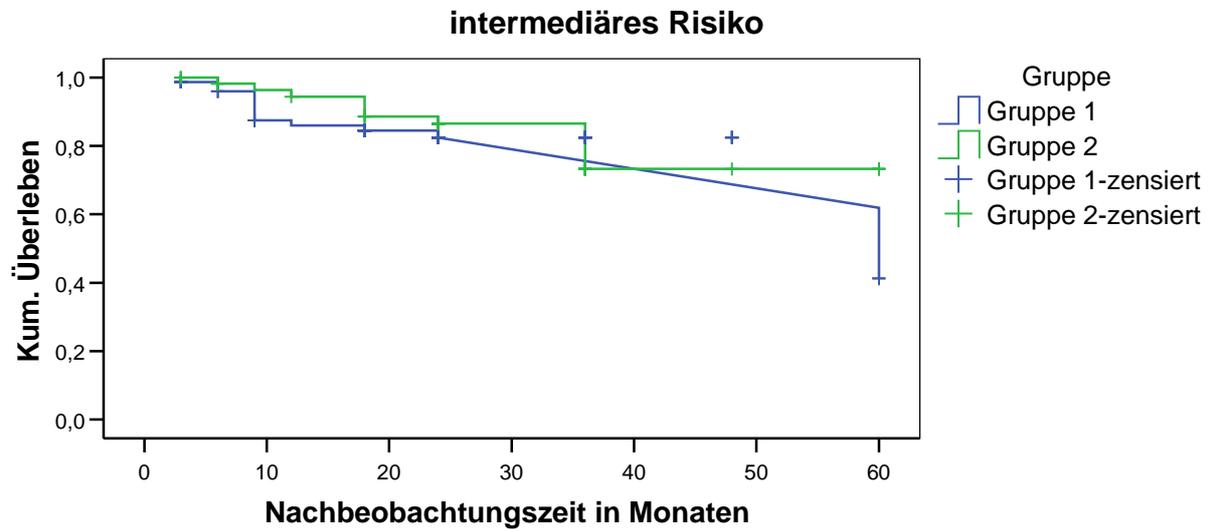


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	85	15	70	82,4%
Gruppe 2	60	7	53	88,3%
Gesamt	145	22	123	84,8%

	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,92	1	0,33

War ein geringes Risiko für ein Rezidiv gegeben, so ergab der Log-Rank-Test mit $p = 0,33$ keinen signifikanten Unterschied für die kumulative Wahrscheinlichkeit beider Therapieformen, kein Rezidiv zu bekommen. Die mittleren Überlebenszeiten innerhalb der beiden Therapiegruppen betragen 50,8 bzw. 53,8 Monate. Während in der ersten Therapiegruppe 82,4% nicht in eine Progression gerieten, waren es in der zweiten Therapiegruppe 88,3%.

Abbildung 25: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit intermediärem Risikoprofil in Abhängigkeit der Therapiegruppen

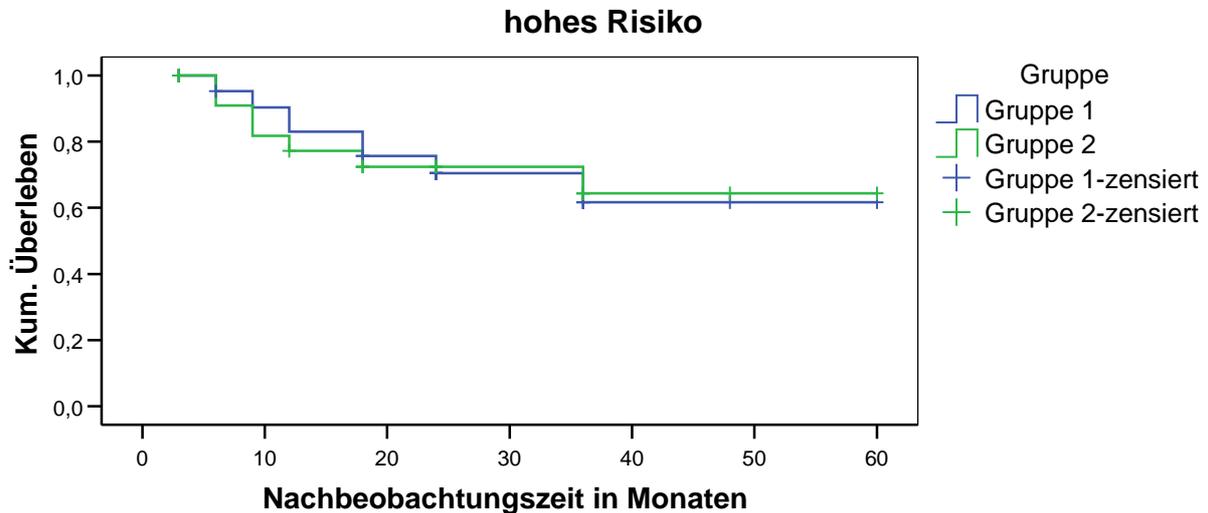


Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	79	14	65	82,3%
Gruppe 2	59	9	50	84,7%
Gesamt	138	23	115	83,3%

	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,33	1	0,56

Innerhalb der Gruppe der Patienten, die ein intermediäres Risiko aufwiesen, ein Rezidiv zu bekommen, bestand hinsichtlich der kumulativen Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs kein signifikanter Unterschied für die verschiedenen Therapiegruppen. Dies bedeutete einen rezidivfreien Status in 82,3% der Gruppe 1 und 88,7% der Gruppe 2. Der p-Wert nach dem Log-Rank Test lag bei 0,56. Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit der ersten Gruppe betrug 51,4 Monate, die der zweiten Gruppe 50,8 Monate.

Abbildung 26: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit hohem Risikoprofil in Abhängigkeit der Therapiegruppen



Gruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
Gruppe 1	46	13	33	71,7%
Gruppe 2	25	7	18	72,0%
Gesamt	71	20	51	71,8%

	Statistik	df	Sig.
Log Rank	0,00	1	0,98

Gehörten die Männer zu der Gruppe, in der ein erhöhtes Risiko eines Rezidivs gegeben war, so bestand bezüglich der rezidivfreien Rate kein signifikanter Unterschied ($p = 0,98$) zwischen den beiden Patientenkategorien. Beide Therapiegruppen hatten eine mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 44,3 Monaten. Im beobachteten Zeitraum bekamen bei der ersten Gruppe 71,7% und bei der zweiten Gruppe 72% kein Rezidiv.

Fazit:

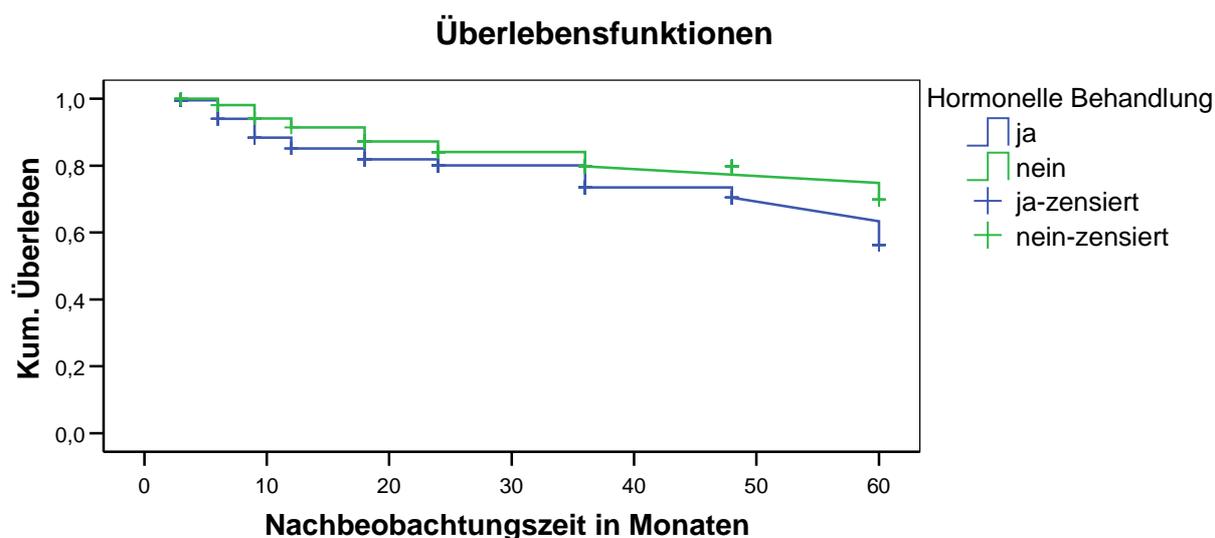
In keiner der gebildeten Untergruppen ließ sich ein signifikanter Vor- oder Nachteil der einen oder anderen Therapiegruppe hinsichtlich der rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen. Da folglich die Therapieform das progressionsfreie Überleben nicht beeinflusst hat, wurden folgende andere mögliche Einflussfaktoren untersucht:

- Hormonbehandlung ja/nein
- T-Stadium
- Gleason
- Prätherapeutischer PSA-Wert
- Risikogruppe
- Nadirwert
- Nadirmonat

2.1.7 Rezidivfreies Überleben bei Hormonbehandlung ja/nein

Nachfolgend wird untersucht, ob sich die beiden Kategorien Hormonbehandlung ja/nein in Bezug auf die kumulative Wahrscheinlichkeit, progressionsfrei zu bleiben, unterscheiden.

Abbildung 27: Rezidivfreies Überleben der Patienten mit und ohne Hormonbehandlung



Hormonelle Behandlung	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
ja	222	45	177	79,7%
nein	162	26	136	84,0%
Gesamt	384	71	313	81,5%

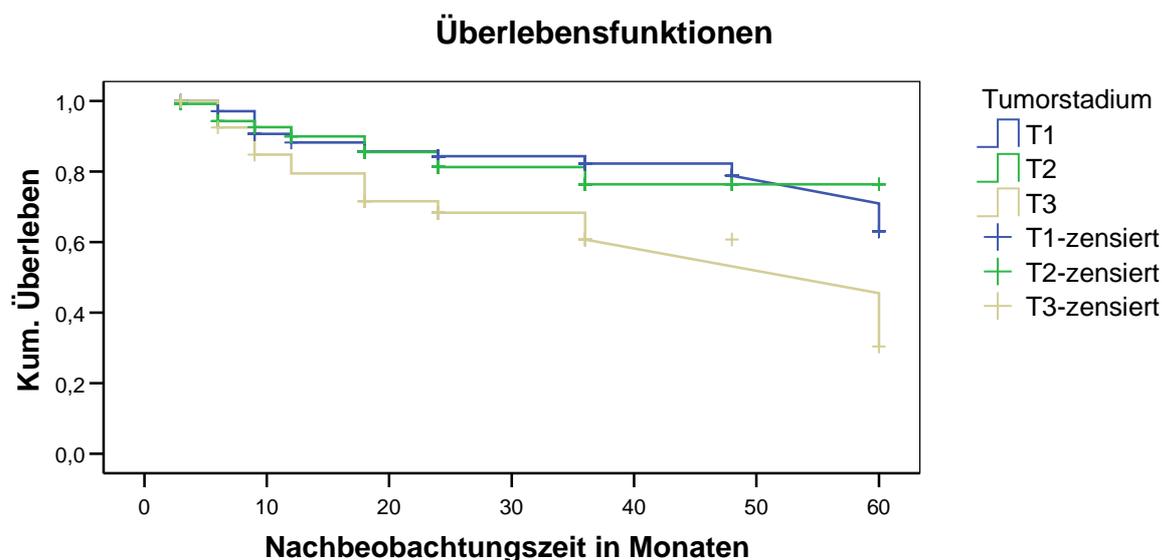
	Statistik	df	Sig.
Log Rank	2,081	1	0,14

Die adjuvante Hormontherapie bedingte statistisch gesehen im Vergleich zu Patienten, die nicht hormonell behandelt wurden, keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens ($p = 0,14$). Bei Betrachtung der Kurve hatten die nicht hormonell Behandelten jedoch eine tendenziell geringere Rezidivwahrscheinlichkeit. So ist die Anzahl der Patienten, die im beobachteten Zeitraum kein Rezidiv bekamen, mit 84,0 zu 89,7% höher. Die mittlere Zeit für das rezidivfreie Überleben betrug bei Patienten mit adjuvanter Hormontherapie 48,36 Monate und bei Patienten die keine zusätzliche Hormontherapie erhalten haben, 51,74 Monate.

2.1.8 Rezidivfreies Überleben, nach T-Stadien eingeteilt

In dieser Kaplan-Meier-Analyse wird die kumulative Wahrscheinlichkeit, kein Rezidiv im beobachteten Zeitraum zu bekommen, für Patienten mit Tumoren der Stadien T1-T3 dargestellt.

Abbildung 28: Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit des T-Stadiums



Tumorstadium	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
T1	185	30	155	83,8%
T2	131	23	108	82,4%
T3	44	14	30	68,2%
Gesamt	360	67	293	81,4%

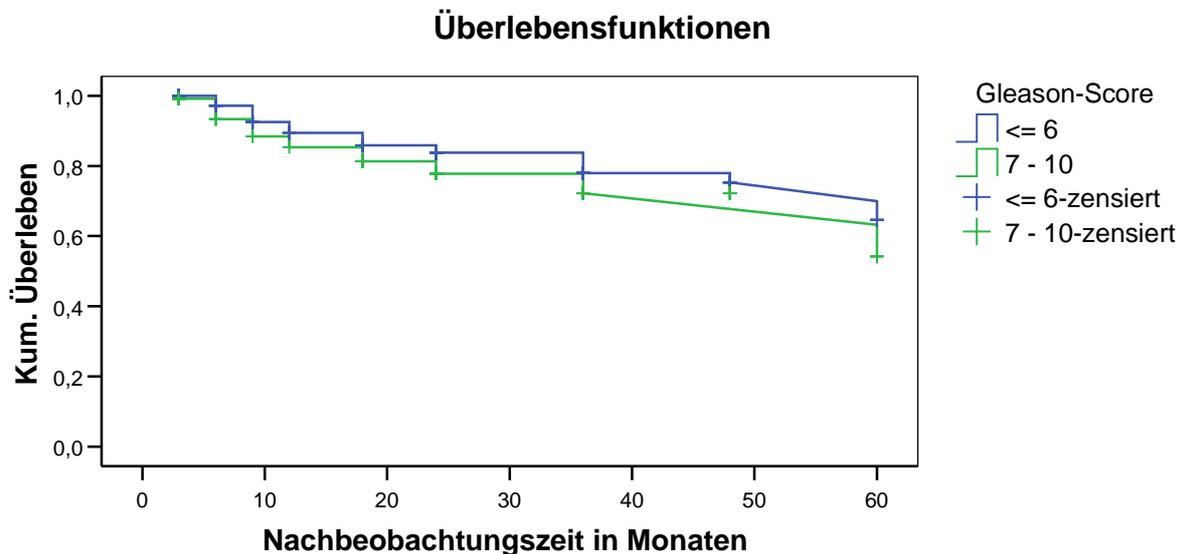
	Tumorstadium	T2		T3	
		Statistik	Sig.	Statistik	Sig.
Log Rank	T1	0,15	0,69	6,56	0,01
	T2			4,44	0,03
	T3				

Untersuchte man das Verhalten der kumulativen Wahrscheinlichkeit, progressionsfrei zu bleiben, für Patienten im T1,-T2,- und T3-Stadium, so konnte man feststellen, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Stadien T1 und T3 ($p = 0,01$) und T2 und T3 ($p = 0,03$) besteht. 83,8 und 82,4% der Patienten im T1-und T2 Stadium sowie 68,2% der Patienten im T3-Stadium bekamen kein Rezidiv innerhalb des beobachteten Zeitraums. Die mittlere Zeit für das rezidivfreie Überleben betrug bei T1-Tumoren 51,53 Monate, bei T2-Tumoren 50,19 Monate und bei Tumoren im T3-Stadium 43,15 Monate.

2.1.9 Rezidivfreies Überleben, nach Gleason-Score-Gruppen eingeteilt

In der folgenden Grafik soll dargestellt werden, wie sich die kumulative progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit innerhalb der Patienten mit einem Gleason-Score von ≤ 6 und ≥ 7 verhält.

Abbildung 29: Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Gleason-Score



Gleason-Score	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
≤ 6	261	44	217	83,1%
7 - 10	113	25	88	77,9%
Gesamt	374	69	305	81,6%

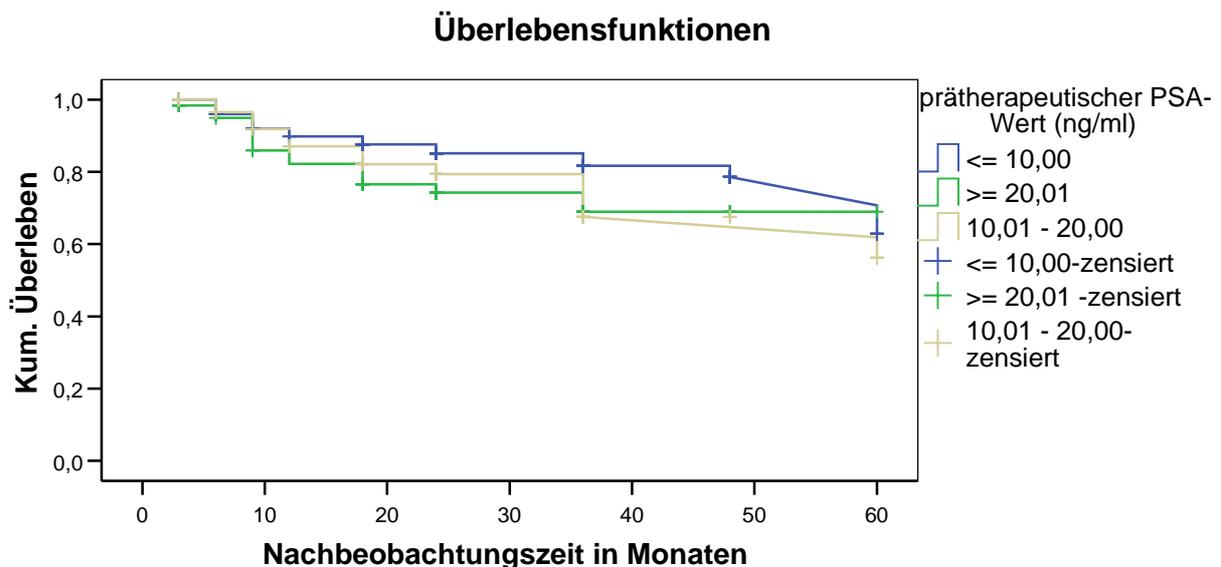
	Statistik	df	Sig.
Log Rank	1,64	1	0,20

Die mittlere Zeit des rezidivfreien Überlebens betrug 50,65 Monate im Kollektiv der Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 , bei Patienten mit einem Gleason-Score von 7-10 hingegen nur 48,10 Monate. Mit einem $p = 0,2$ bestand kein signifikanter Unterschied für die kumulative Wahrscheinlichkeit zwischen den beiden Kollektiven hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens. Im beobachteten Zeitraum bekamen 83,1% der Männer mit einem Gleason-Score ≤ 6 und 77,9% Männer mit einem Gleason-Score von 7-10 kein Rezidiv.

2.1.10 Rezidivfreies Überleben bei unterschiedlichen prätherapeutischen PSA-Werten

In dieser Kaplan-Meier-Analyse wird die kumulative Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei zu bleiben, für Patienten innerhalb unterschiedlicher prätherapeutischer PSA-Werte dargestellt.

Abbildung 30: Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den prätherapeutisch gemessenen PSA-Werten



prätherapeutischer PSA-Wert (ng/ml)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
<= 10,00	211	33	178	84,4%
10,01 - 20,00	92	21	71	77,2%
>= 20,01	64	15	49	76,6%
Gesamt	367	69	298	81,2%

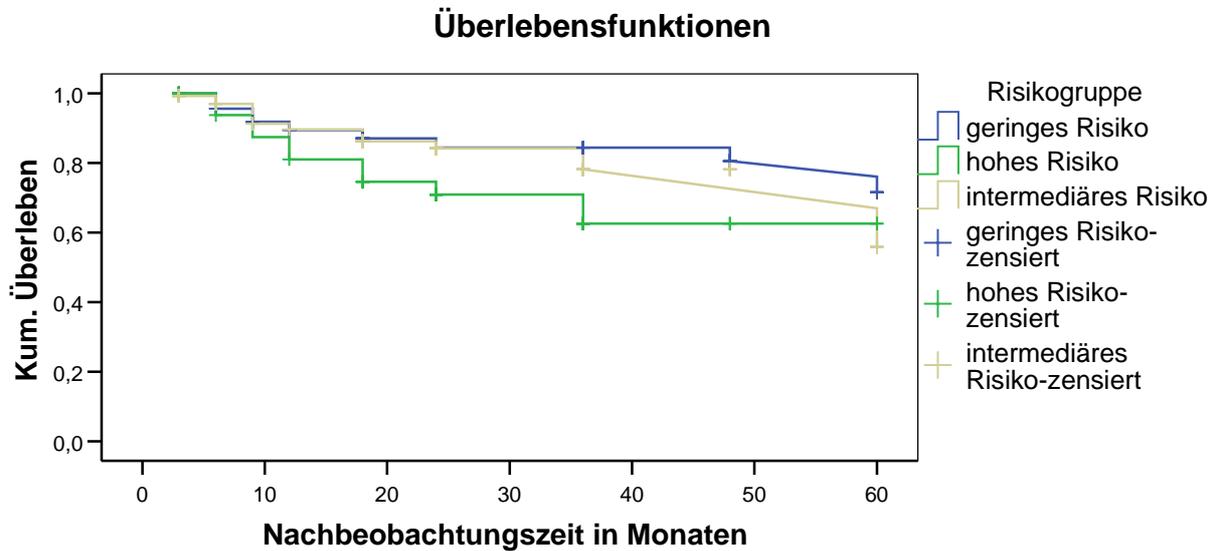
	prätherapeutischer PSA-Wert (ng/ml)	10,01 - 20,00		>= 20,01	
		Statistik	Sig.	Statistik	Sig.
Log Rank	<= 10,00	1,91	0,16	3,40	0,06
	10,01 - 20,00			0,21	0,64
	>= 20,01				

Bezüglich der PSA-progressionsfreien Wahrscheinlichkeit war mit $p > 0,05$ kein signifikanter Unterschied zwischen den prätherapeutischen PSA-Gruppen festzustellen. Jedoch zeigte sich ein Trend der Patienten mit PSA-Werten $\leq 10,00$ ng/ml gegenüber denen mit Werten $\geq 20,01$ ng/ml zu Gunsten einer rezidivfreien Überlebenswahrscheinlichkeit. Für das Kollektiv der ersten PSA-Wert Gruppe bestand im beobachteten Zeitraum mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 84,4% gegenüber 77,2% der zweiten PSA-Wert Gruppe und 76,6% der dritten PSA-Wert Gruppe eine höhere Wahrscheinlichkeit, kein Rezidiv zu bekommen. Die mittlere rezidivfreie Überlebenszeit betrug bei PSA-Ausgangswerten von ≤ 10 ng/ml 51,75 Monate, bei Werten zwischen 10,01 und 20,00 ng/ml bereits nur noch 47,54 Monate und bei PSA-Werten $\geq 20,01$ ng/ml 46,38 Monate.

2.1.11 Rezidivfreies Überleben, nach Risikogruppen eingeteilt

Diese Kaplan-Meier-Analyse vergleicht die kumulative Wahrscheinlichkeit, rezidivfrei zu bleiben, für Patienten innerhalb definierter Risikogruppen.

Abbildung 31: Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den Risikogruppen



Risikogruppe	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
geringes Risiko	145	22	123	84,8%
intermediäres Risiko	138	23	115	83,3%
hohes Risiko	71	20	51	71,8%
Gesamt	354	65	289	81,6%

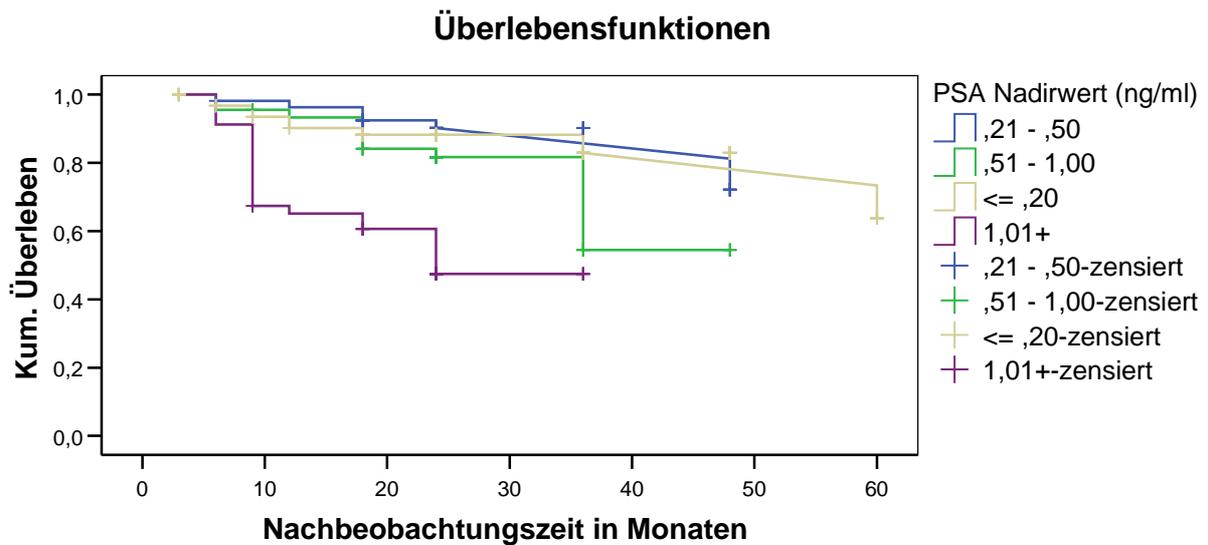
	Risikogruppe	intermediäres Risiko		hohes Risiko	
		Statistik	Sig.	Statistik	Sig.
Log Rank	geringes Risiko	0,24	0,61	5,811	0,01
	intermediäres Risiko			3,817	0,05
	hohes Risiko				

Untersuchte man das Verhalten der kumulativen Wahrscheinlichkeit, progressionsfrei zu bleiben, für Patienten in unterschiedlichen Risikogruppen, so stellte man einen signifikanten Unterschied von $p = 0,01$ zwischen Patienten mit hohem Risikoprofil und denen mit einem geringen Risikoprofil fest. 84,8% und 83,3% der Patienten mit geringen und intermediären Risikoprofil bekamen im beobachteten Zeitraum kein Rezidiv. Hingegen blieben nur 71,8% der Männer mit einem hohen Risiko progressionsfrei. Die mittlere Zeit für das rezidivfreie Überleben betrug bei der ersten und zweiten Risikogruppe 52,13 bzw. 51,05 Monate und bei Patienten mit hohem Risikoprofil 44,30 Monate.

2.1.12 Rezidivfreies Überleben bei unterschiedlichen Nadirwerten

In dieser Kaplan-Meier-Analyse wird die kumulative Wahrscheinlichkeit, kein Rezidiv im beobachteten Zeitraum zu erlangen, für Patienten innerhalb unterschiedlicher PSA-Nadirgruppen dargestellt.

Abbildung 32: Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den PSA-Nadirwerten nach Bestrahlung



PSA Nadirwert in Bereiche eingeteilt (ng/ml)	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
≤ ,20	164	24	140	85,4%
,21 - ,50	54	6	48	88,9%
,51 - 1,00	45	10	35	77,8%
1,01+	46	23	23	50,0%
Gesamt	309	63	246	79,6%

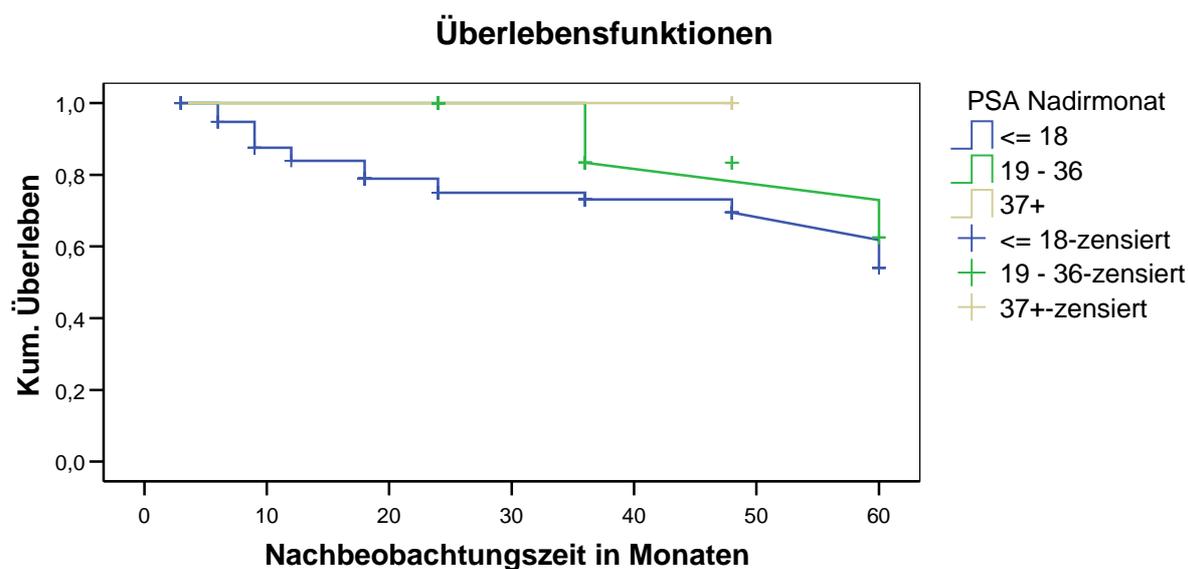
	PSA Nadirwert in Bereiche eingeteilt (ng/ml)	,21 - ,50		,51 - 1,00		1,01+	
		Statistik	Sig.	Statistik	Sig.	Statistik	Sig.
Log Rank	≤ ,20	0,09	0,75	2,60	0,10	32,94	0,00
	0,21 – 0,50			2,51	0,11	21,00	0,00
	0,51 - 1,00					8,95	0,00
	1,01+						

Verglich man die progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit der verschiedenen Nadirgruppen miteinander, so zeigte der Log-Rank-Test mit $p = 0,00$ einen hoch signifikanten Unterschied für das rezidivfreie Überleben für Patienten mit Nadirwerten $\geq 1,01$ ng/ml. Im Beobachtungszeitraum blieben die Patienten der ersten drei Nadirwertgruppen zu 85,4%, 88,9% und 77,8% progressionsfrei. Bei Nadirwerten $\geq 1,01$ ng/ml blieben jedoch nur noch 50% der Männer den rezidivfrei. Die mittleren rezidivfreien Überlebenszeiten verkürzten sich mit der Zunahme des Nadirwertes von 52,92 Monaten auf 44,87 Monate und 38,72 Monate. Auch hier verzeichnete man bei Männern mit Nadirwerten $\geq 1,01$ ng/ml mit nur 24,51 Monaten die kürzeste mittlere rezidivfreie Überlebenszeit.

2.1.13 Rezidivfreies Überleben nach Nadirmonat eingeteilt

In der nachfolgenden Grafik soll dargestellt werden, wie sich die kumulative rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit für Patienten der unterschiedlichen Nadirmonatsgruppen verhält.

Abbildung 33: Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Nadirmonat



PSA Nadirmonat	Gesamtzahl	Anzahl der Ereignisse	Zensiert	
			N	Prozent
≤ 18	235	58	177	75,3%
19 - 36	70	5	65	92,9%
37+	4	0	4	100,0%
Gesamt	309	63	246	79,6%

	PSA Nadirmonat	19 - 36		37+	
		Statistik	Sig.	Statistik	Sig.
Log Rank	<= 18	12,82	0,00	1,47	0,22
	19 - 36			0,75	0,38
	37+				

Bezüglich der PSA-progressionsfreien kumulativen Wahrscheinlichkeit war mit $p = 0,00$ ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die den Nadirwert innerhalb von 18 Monaten erreichten und denen, die diesen Wert erst später erreichen, festzustellen. Für das Kollektiv der ersten Monatsgruppe bestand im beobachteten Zeitraum mit einer kumulativen Wahrscheinlichkeit von 75,3% gegenüber 92,9% der zweiten und 100% der dritten Gruppe eine signifikant höhere kumulative Wahrscheinlichkeit, ein Rezidiv im beobachteten Zeitraum zu bekommen.

2.2 Cox-Regression

In den vorangegangenen Berechnungen wurde der Einfluss einzelner Faktoren auf bestimmte Endpunkte untersucht. Da aber auf die rezidivfreie Überlebenszeit verschiedene Faktoren zugleich einwirken, wurde eine multivariate Analyse anhand eines Cox-Modells durchgeführt. Als abhängige Variable wurden die posttherapeutische Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses verwendet. Auch hier wurde eine PSA-Wert-Erhöhung $\geq 2,0$ ng/ml über dem Nadirwert oder der Einsatz von Hormonen als Rezidiv gewertet. Die in diese Analyse einfließenden Kovariaten, die Anzahl der verwendeten Fälle, die Anzahl der Events und auch die Häufigkeitsverteilung innerhalb der gebildeten Kategorien sind in den nachfolgenden Tabellen wiedergegeben.

Tabelle 17: Auswertung der Fallverarbeitung der Cox-Regression bei Patienten mit Prostatakarzinom

		N	Prozent
Für Analyse verfügbare Fälle	Ereignis(a)	59	15,4%
	Zensiert	219	57,0%
	Insgesamt	278	72,4%
Nicht verwendete Fälle	Fälle mit fehlenden Werten	99	25,8%
	Fälle mit negativer Zeit	0	0,0%
	Zensierte Fälle vor dem frühesten Ereignis in einer Schicht	7	1,8%
	Insgesamt	106	27,6%
Insgesamt		384	100,0%

(a) Abhängige Variable: Rezidiv-Eventtime

Tabelle 18: Häufigkeitsverteilung der Patienten innerhalb der Kovariatenkategorien der Cox-Regression

Variable	Kategorie	N
Tumorstadium(a)	1	149
	2	102
	3	34
Risikogruppe(b)	1	112
	2	114
	3	59
PSA-Nadirgruppen(c)	1	152
	2	48
	3	42
	4	43
PSA-Nadirmonat(d)	1	218
	2	63
	3	4

(a) 1: T1 / 2: T2 / 3: T3

(b) 1: geringes Risiko / 2: intermediäres Risiko / 3: hohes Risiko

(c) 1: $\leq 0,20$ ng/ml / 2: 0,21-0,50 ng/ml / 3: 0,51-1,00 ng/ml / 4: $\geq 1,01$ ng/ml

(d) 1: ≤ 18 / 2: 19–36 / 3: ≥ 37

Das Cox-Modell erlaubt es zu untersuchen, welche der vermuteten Einflussgrößen sich signifikant auf die PSA-rezidivfreien Überlebenschancen auswirken und welche davon ausreichen, um das prognostische Potential aller dieser Kovariaten auszuschöpfen. Meist sind die Kovariaten untereinander abhängig, und so genügen oft schon wenige von ihnen, um den Gesamteinfluss auf die „Überlebenszeitfunktion“ auszuschöpfen. Mit dem Ziel, die stärksten Prognosefaktoren herauszufiltern, erfolgte die Analyse schrittweise. Im ersten Schritt der Cox-Analyse wurde jede Kovariate, die sich in der Kaplan-Meier-Analyse als signifikant rausstellte, auf ihren signifikanten Einfluss geprüft. Diejenige Variable mit dem größten p-Wert, also der kleinsten Signifikanz, wurde aus der Modellgleichung ausgeschlossen. In den folgenden Schritten wurde geprüft, welche der übrigen Kovariaten signifikant sind und welche nicht. So blieben schließlich nur die Variablen übrig, die sich als bedeutendste Parameter erwiesen.

Tabelle 19: Multivariate Analyse: Cox-Regression

		B	SE	Wald	df	Signifikanz	Exp(B)	95,0% Konfidenzinterv. für Exp(B)	
								Untere	Obere
Schritt 1	T1-Stadium			0,61	2	0,73			
	T2-Stadium	0,03	0,29	0,01	1	0,89	1,03	0,58	1,84
	T3-Stadium	0,35	0,46	0,60	1	0,43	1,43	0,58	3,52
	Geringes Risiko			0,62	2	0,73			
	Intermediäres Risiko	0,01	0,32	0,00	1	0,97	1,01	0,53	1,89
	Hohes Risiko	0,30	0,41	0,52	1	0,46	1,35	0,59	3,06
	Nadirgruppe 1			27,05	3	0,00			
	Nadirgruppe 2	0,20	0,47	0,18	1	0,66	1,23	0,48	3,14
	Nadirgruppe 3	0,66	0,40	2,68	1	0,10	1,94	0,87	4,31
	Nadirgruppe 4	1,59	0,31	25,05	1	0,00	4,94	2,64	9,24
	Nadir nach ≤ 18 Monaten			10,75	2	0,00			
	Nadir nach 19-36 Monaten	-1,95	0,59	10,75	1	0,00	0,14	0,04	0,45
	Nadir nach ≥ 37 Monaten	-11,53	286,45	0,00	1	0,96	0,00	0,00	6,60E+238
Schritt 2	T1-Stadium			2,89	2	0,23			
	T2-Stadium	0,04	0,29	0,02	1	0,88	1,04	0,58	1,85
	T3-Stadium	0,58	0,35	2,69	1	0,10	1,80	0,89	3,63
	Nadirgruppe 1			27,45	3	0,00			
	Nadirgruppe 2	0,18	0,46	0,16	1	0,68	1,20	0,48	3,01
	Nadirgruppe 3	0,66	0,40	2,67	1	0,10	1,94	0,87	4,30
	Nadirgruppe 4	1,60	0,31	25,33	1	0,00	4,97	2,66	9,28
	Nadir nach ≤ 18 Monaten			11,14	2	0,00			
	Nadir nach 19-36 Monaten	-1,98	0,59	11,14	1	0,00	0,13	0,04	0,44
	Nadir nach ≥ 37 Monaten	-11,56	288,33	0,00	1	0,96	0,00	0,00	2,58E+240
Schritt 3	Nadirgruppe 1			27,23	3	0,00			
	Nadirgruppe 2	0,18	0,46	0,15	1	0,69	1,20	0,48	3,00
	Nadirgruppe 3	0,71	0,40	3,11	1	0,07	2,04	0,92	4,51
	Nadirgruppe 4	1,59	0,31	25,14	1	0,00	4,930	2,64	9,19
	Nadir nach ≤ 18 Monaten			11,00	2	0,00			
	Nadir nach 19-36 Monaten	-1,97	0,59	11,00	1	0,00	0,13	0,04	0,44
	Nadir nach ≥ 37 Monaten	-11,48	291,26	0,00	1	0,96	0,00	0,00	8,61E+242

Weder das Tumorstadium noch die Risikogruppen erwiesen sich als signifikante Parameter. Die PSA-Nadirgruppen und die Zeit bis zum Erreichen des Nadirs stellten die Co-Varianten mit dem größten prognostischen Wert dar. Die beiden Parameter reichten aus, um das prognostische Potential aller aufgeführten Variablen auszuschöpfen. Daneben wurde zusätzlich, für die Untergruppen der Variablen, jeweils ein relativer Risikoeffizient, der so genannte „Exp (B)–Wert“, angegeben. Das Exp (B) bezeichnet den Faktor, um welchen das Risiko für ein Rezidiv im beobachteten Zeitraum ansteigt, wenn die betreffende Variable um eine Einheit zunimmt. So hatte z.B. ein Patient mit einem Nadirwert von 0,21-0,50 ng/ml ein 1,2-fach höheres Risiko, in die PSA-Progression zu geraten, als Patienten mit einem PSA-Nadirwert von $\leq 0,20$ ng/ml. Männer mit Nadirwerten von 0,51-1,00 ng/ml bzw. $\geq 1,01$ ng/ml hatten ein 2,0-fach bzw. 4,9-fach erhöhtes Risiko, ein Rezidiv zu bekommen.

2.3 Univariate Varianzanalyse

Da sich der Nadirmonat und der Nadirwert als unabhängige Prognosefaktoren auf das rezidivfreie Überleben erwiesen haben, war es unser Ziel, mögliche Prädiktoren aus der Datenfülle herauszufiltern, die wiederum tendenziell einen Einfluss auf diese Zielvariablen ausüben. Das Signifikanzniveau wurde abermals auf $p = 0,05$ festgelegt.

2.3.1 Univariate Varianzanalyse des PSA-Nadirwertes

In der folgenden univariaten Varianzanalyse sollte der Einfluss der zwei Therapieformen, der adjuvanten Hormonbehandlung, des T-Stadiums, des Gleason-Scores, der Risikogruppe, des prätherapeutischen PSA-Wertes und schließlich der Zeit bis zum Erreichen des Nadirs auf den PSA-Nadirwert überprüft werden. Die Häufigkeitsverteilung sowie die Tests der Zwischensubjekteffekte werden in den nachfolgenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 20: Häufigkeitsverteilung der Kovariatenkategorien der univariaten Varianzanalyse mit dem PSA Nadirwert als abhängige Variable

		PSA Nadirwert in ng/ml							
		N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Therapiegruppe(a)	1	185	0,84	2,71	0,00	0,00	0,17	0,64	22,00
	2	124	0,63	1,87	0,00	0,00	0,20	0,60	19,00
Hormonbehandlung(b)	1	174	0,79	2,79	0,00	0,00	0,13	0,52	22,00
	2	135	0,71	1,80	0,00	0,00	0,32	0,73	19,00
Tumorstadium (c)	1	153	0,66	1,73	0,00	0,00	0,19	0,60	17,90
	2	103	0,81	2,86	0,00	0,00	0,15	0,60	22,00
	3	34	0,61	1,07	0,00	0,00	0,20	0,66	4,76
Gleason(d)	1	206	0,80	2,47	0,00	0,00	0,28	0,67	22,00
	2	97	0,66	2,35	0,00	0,00	0,10	0,47	22,00
Risikogruppe (e)	1	113	1,00	3,20	0,00	0,00	0,28	0,58	22,00
	2	115	0,67	2,22	0,00	0,00	0,12	0,67	22,00
	3	60	0,57	,96	0,00	0,00	0,17	0,68	4,76
Prätherapeutischer PSA-Wert(f)	1	170	0,79	2,66	0,00	0,00	0,21	0,52	22,00
	2	78	0,59	1,11	0,00	0,00	0,19	0,73	7,00
	3	53	0,91	3,06	0,00	0,00	0,17	0,67	22,00
Nadirmonat(g)	1	235	0,85	2,74	0,00	0,00	0,16	0,60	22,00
	2	70	0,47	0,48	0,00	0,10	0,40	0,67	1,74
	3	4	0,08	0,10	0,00	0,00	0,05	0,16	0,22

(a) 1: RT ohne HDR-Boost / 2: RT mit HDR-Boost

(b) 1: ja / 2: nein

(c) 1: T1 / 2: T2 / 3: T3 / 4: T4

(d) 1: ≤ 6 / 2: 7-10

(e) 1: geringes Risiko / 2: intermediäres Risiko / 3: hohes Risiko

(f) 1: $\leq 10,00$ ng/ml / 2: 10,01-20,00 ng/ml / 3: $\geq 20,01$ ng/ml

(g) 1: ≤ 18 / 2: 19-36 / 3: ≥ 37

Tabelle 21: Tests der Zwischensubjekteffekte der univariaten Varianzanalyse mit dem PSA Nadirwert als abhängige Variable

Abhängige Variable: PSA Nadirwert in ng/ml

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Therapiegruppe	3,33	1	3,33	0,57	0,44	0,00
Hormonbehandlung	0,48	1	0,48	0,08	0,77	0,00
Tumorstadium	1,63	2	0,81	0,17	0,83	0,00
Gleasongruppe	1,38	1	1,38	0,23	0,62	0,00
Risikogruppe	9,64	2	4,82	0,78	0,45	0,00
PSA-Gruppen	3,62	2	1,81	0,30	0,73	0,00
PSA-Monat	9,84	2	4,92	0,84	0,42	0,00

Bezüglich des PSA-Nadirwertes war ein signifikanter Unterschied zwischen den nicht kombiniert bestrahlten Patienten und denen, die eine Kombination aus perkutaner Bestrahlung und HDR-Brachytherapie bekommen haben, zu sehen. Der p-Wert betrug 0,44. Der Median des PSA-Nadirwertes der ersten Gruppe betrug 0,17 ng/ml und unterschied sich kaum vom Median der zweiten Gruppe der 0,2 ng/ml betrug. Auch bei den übrigen getesteten Faktoren ließ sich keine signifikante Korrelation zwischen der Zielvariablen und den prätherapeutischen Faktoren feststellen. Auch die Zeit bis zum Erreichen des Nadirwertes hatte mit einem p von 0,42 keinen Einfluss auf die Höhe des Nadirs.

2.3.2 Univariate Varianzanalyse des Nadirmonats

Auch hier sollte mit Hilfe der folgenden univariaten Varianzanalyse der Einfluss der zwei Therapieformen, der adjuvanten Hormonbehandlung, des T-Stadiums, des Gleason-Scores, der Risikogruppe und des prätherapeutischen PSA-Wertes, auf den Nadirmonat überprüft werden. Die Häufigkeitsverteilung sowie die Tests der Zwischensubjekteffekte werden in den anschließenden Tabellen dargestellt.

Tabelle 22: Häufigkeitsverteilung innerhalb der Kovariatenkategorien der univariaten Varianzanalyse mit dem PSA Nadirmonat als abhängige Variable

		PSA Nadirmonat							
		N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Therapiegruppe(a)	1	185	12	10	3	3	9	18	48
	2	124	14	11	3	3	9	24	48
Hormonbehandlung(b)	1	174	11	10	3	3	6	18	48
	2	135	16	10	3	6	18	24	48
Tumorstadium (c)	1	153	13	10	3	3	9	24	48
	2	103	12	10	3	3	9	18	48
	3	34	12	12	3	3	9	18	48
Gleason(d)	1	206	14	10	3	3	9	24	48
	2	97	11	11	3	3	6	18	48
Risikogruppe (e)	1	113	14	11	3	3	9	24	48
	2	115	12	10	3	3	9	18	48
	3	60	11	11	3	3	8	18	48
Prätherapeutischer PSA-Wert(f)	1	170	13	11	3	3	9	24	48
	2	78	13	10	3	3	9	24	36
	3	53	12	11	3	3	9	18	48

(a) 1: RT ohne HDR-Boost / 2: RT mit HDR-Boost

(b) 1: ja / 2: nein

(c) 1: T1 / 2: T2 / 3: T3 / 4: T4

(d) 1: ≤ 6 / 2: 7-10

(e) 1: geringes Risiko / 2: intermediäres Risiko / 3: hohes Risiko

(f) 1: $\leq 10,00$ ng/ml / 2: 10,01-20,00 ng/ml / 3: $\geq 20,01$ ng/ml

Tabelle 23: Tests der Zwischensubjekteffekte der univariaten Varianzanalyse mit dem PSA Nadirmonat als abhängige Variable

Abhängige Variable: PSA Nadirmonat

Quelle	Quadratsumme vom Typ III	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz	Partielles Eta-Quadrat
Therapiegruppe	443,56	1	443,56	4,12	0,04	0,01
Hormonbehandlung	1803,59	1	1803,59	17,50	0,00	0,05
Tumorstadium	130,51	2	65,25	0,58	0,55	0,00
Gleasongruppe	436,13	1	436,13	4,03	0,04	0,01
Risikogruppe	466,13	2	233,06	2,11	0,12	0,01
PSA-Gruppen	48,62	2	24,31	0,22	0,80	0,00

Bezüglich des Nadirmonats war ein signifikanter Unterschied zwischen den perkutan bestrahlten Patienten und den kombiniert bestrahlten Patienten zu sehen. Der p-Wert betrug 0,04. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des Nadirs betrug in beiden Gruppen neun Monate. Des Weiteren ließ sich ein hochsignifikanter ($p = 0,00$) Zusammenhang zwischen der adjuvanten Hormontherapie und dem Nadirmonat feststellen. So erlangten antiandrogenbehandelte Patienten in einer medianen Zeit von 6 Monaten bereits den niedrigsten PSA-Wert, während nicht adjuvant behandelte Männer den Nadir nach einer medianen Zeit von 18 Monaten erreichten. Auch die Gleasongruppe wirkte sich mit einem p von 0,04 signifikant auf den Nadirmonat aus. Männer mit einem Gleason-Score ≤ 6 erreichten den Nadir nach einer medianen Zeit von neun Monaten, Patienten mit einem Gleason-Score von 7-10 hingegen schon nach sechs Monaten.

3. Auswertung der Fragebögen

Zur Erfassung der Lebensqualität wurden an alle Patienten drei Fragebögen verschickt. Dazu gehörte der IPSS,- der IIEF-5- und der QLQ-C30 V2-Fragebogen. Die mediane Zeit nach primärer Bestrahlung der Patienten betrug bei perkutan bestrahlten Patienten zwei Jahre. Bei Patienten, die eine kombinierte Therapie erhalten hatten, lag die Bestrahlung im Median bereits drei Jahre zurück.

Tabelle 24: Zeitraum zwischen der Bestrahlung bis zur Befragung der Patienten

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Gruppe 1	228	2	1	0	1	2	3	5
Gruppe2	154	3	1	1	2	3	3	4

3.2 International Prostate Symptom Score (IPSS) und Life Quality International Prostate Symptom Score (LQIPSS)

Die Fragen zur Kontinenz wurden von 174 Patienten (45,3%) vollständig und zum größten Teil positiv beantwortet. 87 Männer (50,0%) gaben milde bis gar keine Symptome an, 73 Patienten (42,0%) eine mittelgradige Symptomatik und nur 14 Männer (8,0%) schwere Symptome. Angaben zur Lebensqualität konnten von 176 Männern (45,8%) ermittelt werden. Der Frage zur Lebensqualität beantworteten 142 Patienten (80,7%) mit „ausgezeichnet bis überwiegend zufrieden“ und nur 34 Patienten (19,3%) mit „teils zufrieden, teils unzufrieden bis sehr schlecht“. Die Verteilung der Ergebnisse innerhalb der Therapiegruppen unterschied sich kaum und wird in den Tabellen 18 und 19 veranschaulicht.

Tabelle 25: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb des IPSS (International Prostate Symptom Score) - Ergebnisses

	milde bis gar keine Symptome		mittelgradige Symptome		schwere Symptome	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe 1	58	55,8%	41	39,4%	5	4,8%
Gruppe 2	29	41,4%	32	45,7%	9	12,9%

Abbildung 34: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der International Prostate Symptom Score - Ergebnisse

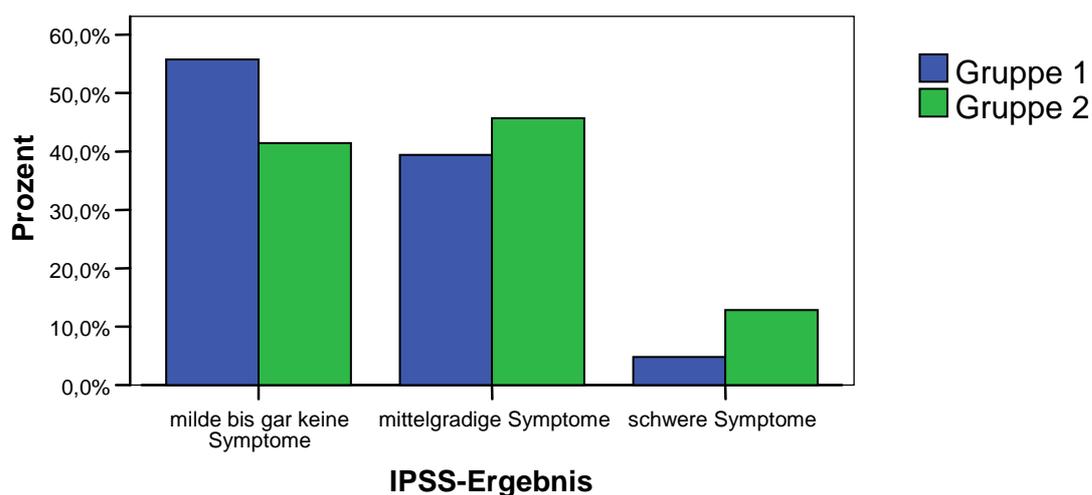
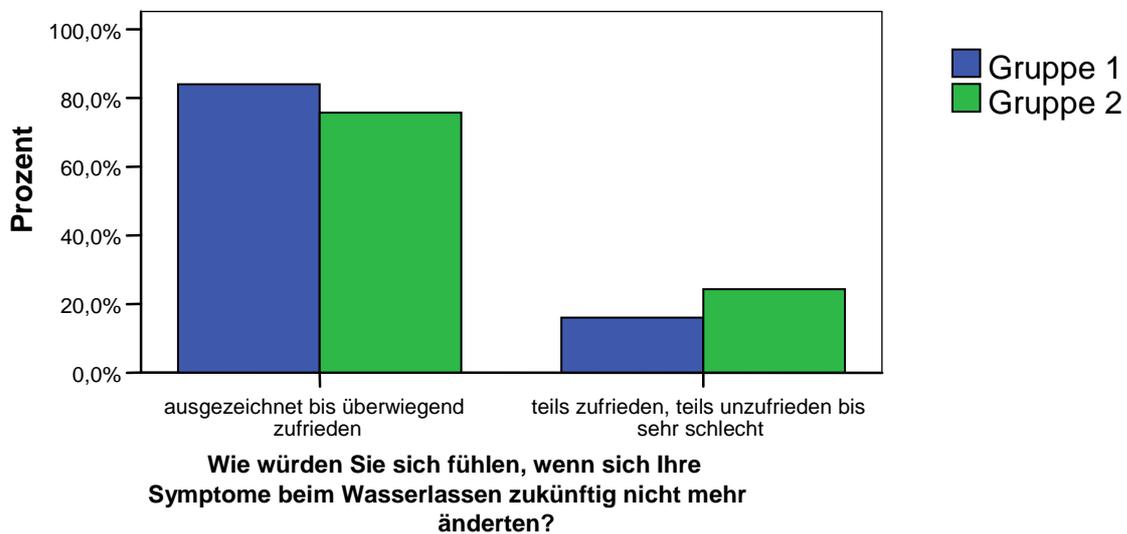


Tabelle 26: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb des Life Quality International Prostate Symptom Score (LQIPSS) - Ergebnisses

	Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre Symptome beim Wasserlassen zukünftig nicht mehr änderten?			
	ausgezeichnet bis teils zufrieden, teils unzufrieden		überwiegend unzufrieden bis sehr schlecht	
	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe 1	101	95,3%	5	4,7%
Gruppe 2	63	90,0%	7	10,0%

Abbildung 35: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der International Prostate Symptom Score -Ergebnisse



Da das Alter nachweislich einen Einfluss auf die Harnkontinenz ausübt, soll nun auf die Altersverteilung innerhalb des IPSS- und des LQIPSS eingegangen werden. Für Patienten, die milde bis keine Symptome angaben, betrug das mediane Alter zum Zeitpunkt der Befragung 73 Jahre. Patienten mit einer mittelgradigen und schweren Symptomatik waren im Median 74 Jahre alt. Die Unterschiede der Altersverteilung mit Rücksicht auf die jeweilige Therapiegruppe wird in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 27: Häufigkeitsverteilung des Alters innerhalb des International Prostate Symptom Score - Ergebnisses

		milde bis gar keine Symptome			mittelgradige Symptome			schwere Symptome		
		N	Prozent	Median	N	Prozent	Median	N	Prozent	Median
Gesamt		87	50,0	73	73	42,0	74	14	8,0	74
Gruppe 1	Alter	58	55,8%	74	41	39,4%	75	5	4,8%	75
Gruppe 2	Alter	29	41,4%	69	32	45,7%	71	9	12,9%	73

Die medianen Werte innerhalb des LQIPSS- Ergebnisses wichen leicht voneinander ab. So betrug das mediane Alter der überwiegend zufriedenen Patienten 74 Jahre, während Männer, die auf die LQIPSS-Frage mit „teils zufrieden“ bis „sehr schlecht“ antworteten, im Median 72 Jahre alt waren.

Tabelle 28: Häufigkeitsverteilung des Alters innerhalb des Life Quality International Prostate Symptom Score - Ergebnisses

		Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre Symptome beim Wasserlassen zukünftig nicht mehr änderten?					
		ausgezeichnet bis überwiegend zufrieden			teils zufrieden, teils unzufrieden bis sehr schlecht		
		N	Prozent	Median	N	Prozent	Median
Gesamt		142	80,7	74	34	19,3	72
Gruppe 1	Alter	89	84,0%	74	17	16,0%	75
Gruppe 2	Alter	53	75,7%	70	17	24,3%	70

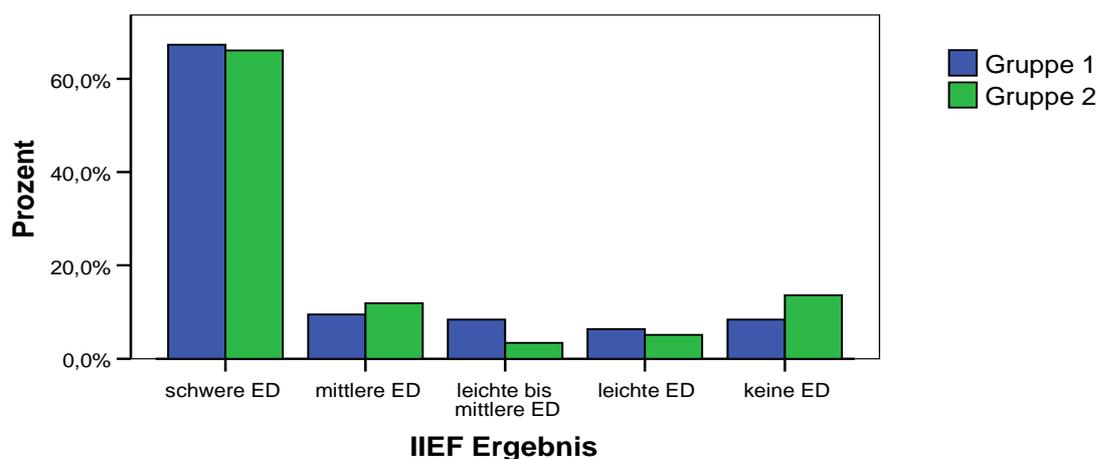
3.3 International Index of Erectile Function (IIEF)

Es war uns möglich, von 154 Patienten (40,1%) vollständige Angaben zur erektilen Dysfunktion (ED) einzuholen. Davon gaben 103 Männer (66,9%) eine schwere ED, 16 Männer (10,4%) eine mittlere ED und 10 Männer (6,5%) eine leichte bis mittlere ED an. 25 Patienten (16,2%) gaben keine oder nur leichte Beschwerden an. Wie sich die erektile Dysfunktion innerhalb der Therapiegruppen verhielt, wird in Tabelle 22 dargestellt.

Tabelle 29: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb des International Index of Erectile Function (IIEF) - Ergebnisses

	schwere ED		mittlere ED		leichte bis mittlere ED		leichte ED		keine ED	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
Gruppe 1	64	67,4%	9	9,5%	8	8,4%	6	6,3%	8	8,4%
Gruppe 2	39	66,1%	7	11,9%	2	3,4%	3	5,1%	8	13,6%

Abbildung 36: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der International Index of Erectile Function - Ergebnisse



Betrachtet man das mediane Alter des gesamten Patientenkollektivs zur Zeit der Befragung, so fällt auf, dass Patienten, die eine schwere erektile Dysfunktion angeben, das gleiche mediane Alter von 72 Jahren besaßen wie die Männer, die leichte bis keine erektile Funktionsstörungen angaben. Ebenso waren Männer mit mittleren und keinen Beschwerden gleich alt (72 Jahre). Das jüngste mediane Alter (70 Jahre) fand sich bei den Patienten, die nur leichte Funktionsstörungen angaben. Die Verteilung des medianen Alters innerhalb der Therapiegruppen wird in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 30: Häufigkeitsverteilung des medianen Alters der Patienten innerhalb des International Index of Erectile Function - Ergebnisses

		schwere ED	mittlere ED	leichte bis mittlere ED	leichte ED	keine ED
		Median	Median	Median	Median	Median
Gruppe 1	Alter	75	74	73	71	74
Gruppe 2	Alter	70	70	75	69	69

3.4 Quality of Life Questionnaire (QLQ)

• Funktionsskalen

Das Ergebnis der einzelnen Skalen kann Werte von 0-100 aufweisen, wobei eine höhere Punktzahl ein höheres Level des Funktionierens repräsentiert. Der kleinste mediane Wert, folglich das kleinste Level des Funktionierens, wurde mit 75,00 Punkten der ersten Therapiegruppe bei den Fragen zum emotionalen Zustand erreicht. Die medianen Werte zur Befragung des körperlichen Zustandes, der Wahrnehmung und der sozialen Kontakte betrugen jeweils 100,00. Somit erreichten beide Therapiegruppen hier das höchste Level des Funktionierens. Insgesamt gaben in beiden Therapiegruppen 75% der Patienten mit Ausnahme der emotionalen Komponente in allen Bereichen einen ausgezeichneten Gesundheitszustand an.

Tabelle 24 zeigt die Ergebnisse der Skalen innerhalb der Therapiegruppen. In den Abbildungen 16 und 17 wird die Häufigkeitsverteilung für die Funktionsskala des emotionalen Zustands und der Wahrnehmung veranschaulicht, da hier in den beiden Therapiegruppen unterschiedliche mediane Punktzahlen erzielt wurden.

Tabelle 31: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Funktionsskalen

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Körperlicher Zustand								
Gruppe 1	106	88	21	0	80	100	100	100
Gruppe 2	69	89	18	40	80	100	100	100
Rollenfunktion								
Gruppe 1	106	78,62	27,19	0,00	66,67	83,33	100,00	100,00
Gruppe 2	70	76,43	28,30	0,00	66,67	83,33	100,00	100,00
Emotionaler Zustand								
Gruppe 1	102	70,26	24,08	8,33	50,00	75,00	91,67	100,00
Gruppe 2	67	74,00	26,57	0,00	58,33	83,33	91,67	100,00
Wahrnehmung								
Gruppe 1	102	79,25	25,52	0,00	66,67	83,33	100,00	100,00
Gruppe 2	67	87,06	20,89	0,00	83,33	100,00	100,00	100,00
Soziale Kontakte								
Gruppe 1	102	82,03	24,45	0,00	66,67	100,00	100,00	100,00
Gruppe 2	66	83,33	23,93	0,00	66,67	100,00	100,00	100,00

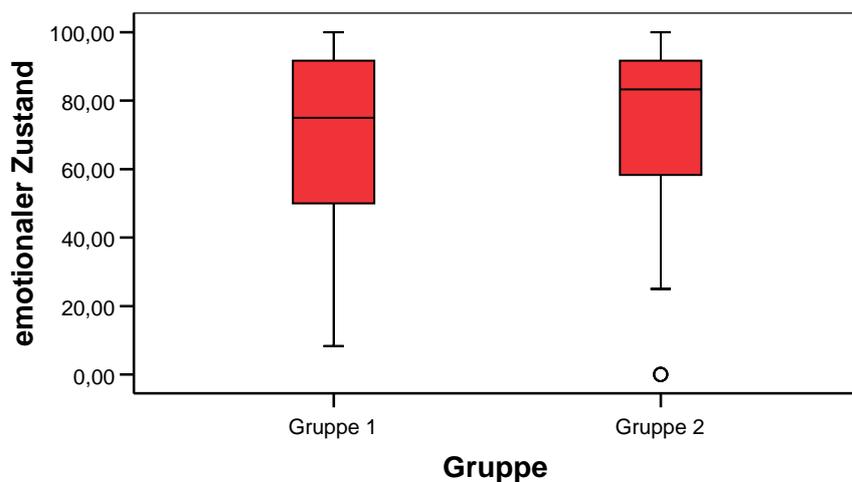
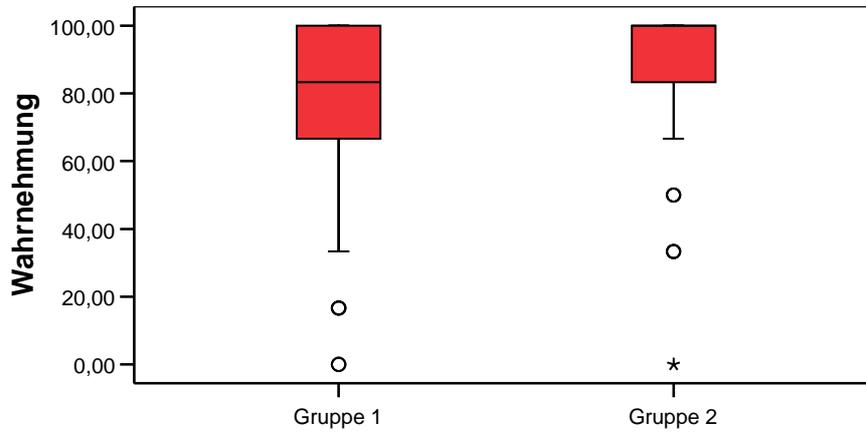
Abbildung 37: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Funktionsskala „Emotionaler Zustand“

Abbildung 38: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Funktionskala „Wahrnehmung“



- **Symptomskalen**

Diese Ergebnisse werden auf einer Skala von 0-100 aufgetragen, wobei diesmal ein höherer Punktwert einen höheren Grad an Beschwerden bedeutet. Es wurden in beiden Gruppen ausgezeichnete Ergebnisse angegeben, und mit Ausnahme der Skala zur Müdigkeit, die einen medianen Wert von 22,22 hat, wurden nur mediane Punktzahlen von 0,00 angegeben.

Tabelle 32: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Symptomskalen

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Müdigkeit								
Gruppe 1	104	27,46	25,86	0,00	0,00	22,22	33,33	100,00
Gruppe 2	69	30,43	25,75	0,00	11,11	22,22	44,44	88,89
Übelkeit und Erbrechen								
Gruppe 1	105	3,33	10,69	0,00	0,00	0,00	0,00	66,67
Gruppe 2	70	2,38	9,10	0,00	0,00	0,00	0,00	50,00
Schmerzen								
Gruppe 1	104	17,79	25,15	0,00	0,00	0,00	33,33	100,00
Gruppe 2	69	11,35	19,28	0,00	0,00	0,00	16,67	66,67
Dyspnoe								
Gruppe 1	105	20,95	28,96	0,00	0,00	0,00	33,33	100,00
Gruppe 2	70	22,86	30,32	0,00	0,00	0,00	33,33	100,00
Schlaflosigkeit								
Gruppe 1	105	22,54	29,78	0,00	0,00	0,00	33,33	100,00
Gruppe 2	70	29,05	37,18	0,00	0,00	0,00	66,67	100,00
Appetitlosigkeit								
Gruppe 1	103	7,77	21,49	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00
Gruppe 2	70	6,67	20,93	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00
Obstipation								
Gruppe 1	103	16,50	26,76	0,00	0,00	0,00	33,33	100,00
Gruppe 2	70	15,24	27,62	0,00	0,00	0,00	33,33	100,00
Diarrhö								
Gruppe 1	104	18,59	24,06	0,00	0,00	0,00	33,33	100,00
Gruppe 2	70	18,57	31,92	0,00	0,00	0,00	33,33	100,00
finanzielle Schwierigkeiten								
Gruppe 1	102	11,11	22,17	0,00	0,00	0,00	33,33	100,00
Gruppe 2	67	8,96	19,75	0,00	0,00	0,00	0,00	100,00

- **Globale körperliche Aktivität/Lebensqualität**

Auch bei der Auswertung der Lebensqualität entspricht ein höherer Punktwert einem höheren Grad an Beschwerden. Beide Therapiegruppen gaben bei den zwei Fragen zur Einschätzung der subjektiven Lebensqualität einen medianen Punktwert von 50,00, dementsprechend eine mittlere Lebenszufriedenheit, an.

Tabelle 33: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Lebensqualitätsskala

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Perzentil 25	Median	Perzentil 75	Maximum
Gruppe 1	104	53,85	18,79	8,33	41,67	50,00	66,67	100,00
Gruppe 2	69	52,05	17,23	0,00	41,67	50,00	66,67	83,33

D. Diskussion

In den letzten Jahren hat die Radio-Onkologie durch die Weiterentwicklung moderner Bestrahlungsplanungssysteme und Bestrahlungsgeräte eine rasche technische Entwicklung erlebt. Diese verbesserten Bestrahlungstechniken haben sich gegenüber konventionellen Techniken mit derselben Strahlendosis im Hinblick auf die biochemische Kontrolle bewährt und wesentlich zur Verbesserung der Ergebnisse der kurativen Strahlentherapie des Prostatakarzinoms beigetragen (Fukunaga-Johnson et al., 1997). Perez et al. (2000) verglich die konventionelle Bestrahlung der Patienten mit denen, die die neuere dreidimensionale, konformale Bestrahlung erhalten haben. Er beschreibt einen erheblichen Unterschied im rezidivfreien Überleben von 65% der konventionell bestrahlten Patienten und 96% der Männer, die eine konformale Bestrahlung erhalten haben. Aufgrund der Vielfältigkeit dieser Erkrankung, der verschiedenen Definitionen des PSA-PFS (Prostata-spezifisches Antigen - Progressionsfreies Überleben), der unterschiedlichen Bestrahlungstechniken und Dosen, der variierenden Anwendungen von Antiandrogenen sowie der unterschiedlichen Beobachtungszeit, ist es schwer, die Ergebnisse mit anderen Studien zu vergleichen. Tabelle 34 stellt einige der in der Literatur bestehenden Definitionen von Risikogruppen vor und veranschaulicht damit das Potential für Fehler im direkten Vergleich von Studien (Demanis et al., 2005).

Tabelle 34: Übersicht der verschiedenen Definitionen von Risikogruppen für Patienten mit Prostatakarzinom

Autor	Risikogruppe	T-Stadium	Gleason	PSA (ng/ml)	Kennzeichen
Zeleftsky et al. (1998)	niedrig	T1-T2	≤ 6	≤ 10	alle Faktoren gefordert
	intermediär	T3	≥ 7	≥ 10	ein Faktor
	hoch	T3	≥ 7	≥ 10	zwei oder mehr
Blasko et al. (2000)	niedrig	T1-T2	≤ 6	≤ 10	alle Faktoren gefordert
	intermediär	T1-T2	≥ 7	> 10	PSA oder Gleason
	hoch	T1-T2	≥ 7	> 10	PSA und Gleason
D'Amico et al. (1998)	niedrig	T1c-T2a	≤ 6	≤ 10	alle Faktoren gefordert
	intermediär	T2b	7	11-20	einer oder mehr
	hoch	≥ T2c	8-10	> 20	einer oder mehr
Eigene Untersuchung	niedrig	T1-T2	≤ 6	≤ 10	alle Faktoren gefordert
	intermediär	≥ T3	≥ 7	> 10	ein Faktor
	hoch	≥ T3	≥ 7	> 10	zwei oder mehr

Dabei ist zu erkennen, dass eine Übereinstimmung teilweise in der Definition der Low-risk-Gruppe besteht, hingegen eine große Variation bezüglich der intermediären oder High-risk-

Gruppe. Während wir in unserer Studie Patienten mit Gleasonwerten ≥ 7 bei gleichzeitiger Erhöhung der PSA-Werte auf > 10 ng/ml ein hohes Risiko unterstellen, würden die gleichen Männer nach der Definition von D'Amico et al. (1998) nur zur Gruppe mit einem intermediären Risiko gehören. Durch diese unterschiedlichen Definitionen lassen sich die in der Literatur beschriebenen, mitunter sehr breit gefächerten Variationen bezüglich der 5-Jahres-PSA-PFS-Raten erklären.

Lange Zeit galt bei radiotherapeutischen Verfahren die 1997 veröffentlichte ASTRO-Definition, nach der ein Rezidiv nach drei aufeinander folgenden PSA-Anstiegen nach Erreichen des Nadirs festzustellen sei. Dadurch war es möglich, Ergebnisse verschiedener Therapien und Techniken in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms zu vergleichen. Jedoch führte diese Definition zur Überbehandlung vieler Patienten in der Nachsorgephase durch zu kurze Kontrollintervalle des PSA (Prostata-spezifisches Antigen) und nur ganz geringe Anstiege auf niedrigem PSA-Gesamtniveau. Somit waren verschiedene Studien auf der Suche nach neuen Definitionen, die sensitiver und spezifischer sein sollten (Horwitz et al., 2005; Thames et al., 2003). Schließlich einigten sich die ASTRO und die RTOG auf eine neue Definition, die das Rezidiv als einen Anstieg des Nadirs um mindestens 2 ng/ml beschreibt. Kuban et al. (1995), Merrick et al. (1999) und andere weisen darauf hin, dass der PSA-Bounce (siehe Kapitel 1.4.3) jedoch höher als 2 ng/ml ausfallen kann und in keinem Falle eine voreilige Behandlung geboten ist.

Da der Verlauf des Prostatakarzinoms meist langwierig ist, sollten Studien einen möglichst langen Beobachtungszeitraum beinhalten. Definierte Endpunkte wie der Nadirwert erlauben auch Aussagen über die Erfolge der Strahlentherapie in kürzeren Beobachtungszeiträumen. Schon in früheren Arbeiten wurde dem Nadirwert eine signifikante Korrelation mit dem klinischen Outcome und dem Überleben bescheinigt (Horwitz et al., 1998; Pickles et al., 1999; Vicini et al., 2001).

In dieser Arbeit werden mit der dreidimensional geplanten, konformalen Radiotherapie mit und ohne kombinierte High-Dose-Rate-Brachytherapie zwei Behandlungsformen und -ergebnisse vorgestellt und miteinander verglichen. Dazu werden folgende Überlegungen angestellt:

Überlegung 1: Unterscheiden sich die beiden Therapieformen hinsichtlich ihrer Prognose?

Überlegung 2: Welchen Einfluss haben klinische und therapeutische Faktoren auf die Prognose?

Überlegung 3: Unterscheiden sich die beiden Therapieformen hinsichtlich ihrer Lebensqualität?

Überlegung 4: Unterscheiden sich die beiden Therapieformen im Vergleich zu anderen Therapien hinsichtlich ihrer Prognose?

Überlegung 1: Unterscheiden sich die beiden Therapieformen hinsichtlich ihrer Prognose?

In dieser Arbeit ließ sich während einer medianen Beobachtungszeit von zwei Jahren kein signifikanter Unterschied zwischen perkutan bestrahlten Patienten mit oder ohne kombinierte HDR-Brachytherapie feststellen. 83% der kombiniert bestrahlten Männer und 80% der nicht kombiniert bestrahlten Männer kommen innerhalb der beobachteten Zeit in den progressionsfreien Zustand. Kestin et al. (2000) berichten in ihrer Arbeit über einen signifikanten Vorteil der Radiotherapie mit HDR-Boost gegenüber der Bestrahlung ohne Boost, nicht nur bezüglich der biochemischen Kontrolle, sondern auch bezüglich des Gesamtüberlebens und des krankheitsfreien Überlebens. Da sie in der Studie jedoch nur Patienten der Risikogruppen zwei und drei aufgenommen haben, beschreiben sie mit 67 bzw. 44% eine generell schlechtere rezidivfreie Überlebensrate, als sie sich aus unserer Arbeit ergibt. Des Weiteren berichten sie über eine mediane Zeit bis zum Rezidiv von 16 Monaten bei perkutan bestrahlten Patienten und 19 Monaten bei kombiniert bestrahlten Patienten. Auch in unserer Studie ist die mediane Zeit bis zum Auftreten eines Rezidivs in der ersten Gruppe kürzer (neun Monate) als in der zweiten Gruppe (15 Monate). Jedoch bekommt keiner der kombiniert bestrahlten Männer, hingegen vier Patienten, die der Gruppe 1 angehören, nach drei Jahren ein Rezidiv.

Da sich also herausgestellt hat, dass sich die beiden Therapiegruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit rezidivfrei zu bleiben nicht unterscheiden, wurden Kaplan-Meier-Analysen für alle Untergruppen der klinischen und therapeutischen Faktoren durchgeführt, um zu analysieren, wie sich die unterschiedlichen Therapien innerhalb der Faktoren auf die Prognose ausüben. Auch hier lässt sich kein signifikanter Unterschied beider Therapien nachweisen; ein gewisser Trend zu Gunsten der kombiniert bestrahlten Patienten ist jedoch festzustellen. Eine Übersicht dazu zeigt Tabelle 35.

Tabelle 35: Übersicht der rezidivfreien Überlebensraten der Therapiegruppen innerhalb der Kovariatenkategorien

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gesamtkollektiv
Antiandrogene ja	80,3%	78,7%	79,7%
Antiandrogene nein	80,7%	87,3%	84,0%
T1-Stadium	81,7%	87,7%	83,8%

T2-Stadium	83,6%	81,4%	82,4%
T3-Stadium	67,6%	70,0%	68,2%
Gleason-Score 2-6	81,7%	85,2%	83,1%
Gleason-Score 7-10	77,8%	78,0%	77,9%
PSA <10 ng/ml	83,6%	85,5%	84,4%
PSA 10,01-20 ng/ml	76,6%	77,8%	77,2%
PSA >20 ng/ml	73,8%	81,8%	76,6%

Patienten, die adjuvant Antiandrogene bekommen haben, scheinen von einer perkutanen Bestrahlung mehr zu profitieren als von einer kombinierten Bestrahlung. Anders stellt es sich bei Patienten dar, die keine adjuvante Antiandrogentherapie erhalten haben. Hier bekommen 87% der kombiniert bestrahlten Männer im beobachteten Zeitraum kein Rezidiv, während es bei den nicht kombiniert bestrahlten Männern 81% sind. Auch innerhalb der verschiedenen T-Stadien und Gleasongruppen sind die beiden Therapieformen bezüglich der Prognose gleichwertig, obwohl in beiden Gleasongruppen und gerade im T1-Stadium ein leichter Vorteil (88 zu 82% PSA-PFS) für kombiniert bestrahlte Männer zu erkennen ist. Hanks et al. (1987) diskutieren kritisch über den Wert der alleinigen perkutanen Bestrahlung bei Tumoren im Stadium T1, da nur in 70 bis 88% der Fälle der Tumor lokal kontrollierbar war. Die kombinierte Bestrahlungstechnik führt somit im T1-Stadium zu einer Verbesserung der Tumorkontrolle und könnte eine Alternative zur adjuvanten Antiandrogentherapie bei perkutaner Bestrahlung, wie von Hanks et al. (1987) vorgeschlagen, darstellen.

Wie schon in anderen Studien beschrieben, können wir in allen drei Risikogruppen einen Vorteil der Radiotherapie mit High-Dose-Rate-Boost gegenüber der Therapie ohne HDR-Boost bestätigen. Ein Vergleich der beiden Therapien innerhalb der Risikogruppen wird in Tabelle 36 dargestellt.

Tabelle 36: Vergleich der rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensraten der beiden Therapieformen innerhalb der Risikogruppen bei Patienten mit Prostatakarzinom

Therapie	Autor	Risikogruppe	PSA-PFS (%)
3D konformale Radiatio	Zelevsky et al. (1998)	T1-T2, GS \leq 6, PSA \leq 10 ng/ml	95
		T3 oder GS \leq 7 oder PSA \geq 10 ng/ml	79
		T3, GS \leq 7, PSA \geq 10 ng/ml (mind. 2 Faktoren)	55
	Hanks et al. (2002)	T1-T2a, GS \leq 6, PSA $<$ 10 ng/ml	78
		T2b-T3, GS 7-10, PSA 10-20 ng/ml	44/56
		T2b-T3, GS 7-10, PSA $>$ 20 ng/ml	14
	Diese Studie	T1-T2, GS \leq 6, PSA \leq 10 ng/ml	82,4
		T3 oder GS \leq 7 oder PSA \geq 10 ng/ml	82,3
		T3, GS \leq 7, PSA \geq 10 ng/ml (mind. 2 Faktoren)	71,7
3D konformale Radiatio +HDR-Boost	Eulau et al. (2000)	T1-T2b, GS \leq 6, PSA $<$ 10 ng/ml	96
		T2c-T3, GS 7-10, PSA $>$ 15 ng/ml (1 oder 2 Faktoren)	72
		T2c-T3 und GS 7-10 und PSA $>$ 15 ng/ml	49
	Galalae et al. (2004)	T1-T2a, GS \leq 6, PSA \leq 10 ng/ml	96
		\geq T2b oder GS \geq 7 oder PSA \geq 10 ng/ml	88
		\geq T2b, GS \geq 7, PSA \geq 10 ng/ml (mind. 2 Faktoren)	69
	Demanes et al. (2005)	T1-T2a, GS \leq 6, PSA \leq 10 ng/ml	90
		T2b, GS 7 PSA 10-20 ng/ml	87
		T3, GS 8-10, PSA $>$ 20 ng/ml (mind. 1 Faktor)	69
	Diese Studie	T1-T2, GS \leq 6, PSA \leq 10 ng/ml	88,3
		T3 oder GS \leq 7 oder PSA \geq 10 ng/ml	84,7
		T3, GS \leq 7, PSA \geq 10 ng/ml (mind. 2 Faktoren)	72,0

Galalae et al. (2004) und Eulau et al. (2000) beschreiben einen Vorteil des HDR-Boost gegenüber der perkutanen Bestrahlung gerade bei intermediären und Hochrisikopatienten. Auch bei Martinez et al. (2003) wird die biochemische Kontrolle bei kombinierter Bestrahlung gerade bei Patienten mit ungünstigen prognostischen Faktoren verbessert. In dieser Arbeit ist allerdings der größte Unterschied zwischen den Bestrahlungstechniken innerhalb der Patienten mit geringem Risiko festzustellen (88 zu 82%). Bei Hochrisikopatienten werden Patienten beider Therapiegruppen gleich häufig (72%) progressionsfrei. Die optimale Therapie für jede Risikogruppe ist bisher unklar.

Überlegung 2: Welchen Einfluss haben klinische und therapeutische Faktoren auf die Prognose?

Nach der Kaplan-Meier-Analyse sind weder der Gleason-Score noch der prätherapeutische PSA-Wert signifikante Einflussfaktoren. Auch eine adjuvante Antiandrogentherapie hat keinen signifikanten Einfluss auf die Prognose, innerhalb der beobachteten fünf Jahre. Es ist jedoch ein Trend zu erkennen, dass adjuvant behandelte Patienten seltener (80 zu 84%) rezidivfrei bleiben und die Latenzzeit bis zum Rezidiv kürzer ist. Das Ergebnis kann damit zusammenhängen, dass nur 13% der Nicht- Antiandrogen behandelten Männer hingegen 25% der Patienten mit Antiandrogentherapie der Hochrisikogruppe angehören und dadurch bessere rezidivfreie Überlebensraten der nicht adjuvant behandelten Patienten erreicht werden. Khuntia et al. (2004), die nur Patienten in die Studie einbezogen, die eine Kurzzeitantiandrogentherapie (≤ 6 Monate) bekommen haben und perkutan bestrahlt wurden, und Galalae et al. (2004), die kombiniert bestrahlte Patienten untersuchten, können über keine zusätzliche Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei Hormontherapierten berichten. D'Amico et al. (2000) zeigten, dass Männer der intermediären Risikogruppe und der Hochrisikogruppe eine signifikante Korrelation zu Gunsten der antiandrogentherapierten Patienten aufweisen. Bei den Patienten innerhalb der Low-risk-Gruppe hingegen fand sich kein Vorteil einer Antiandrogentherapie. Damit stimmen auch Studien von Davies-Johns et al. (2000) und andere überein und beschreiben bei Patienten mit intermediärem und hohem Risikoprofil von einem Profit der adjuvanten Antiandrogentherapie (Corn et al., 1995; Pilepich et al., 1995; Roach et al., 2003). Pilepich et al. (2001) sowie Bolla et al. (2002) untersuchten Patienten, die adjuvant zur perkutanen Radiatio, sowohl mit als auch ohne HDR-Boost, eine Antiandrogentherapie bekamen, und stellten bei beiden Therapieformen einen Vorteil für Antiandrogentherapierte fest. Jedoch ergibt sich die Frage, ob die Antiandrogene vor, während oder nach der Radiatio gegeben werden sollten und wie lange die Therapie andauern sollte. Es konnte bestätigt werden, dass durch eine neoadjuvante Antiandrogentherapie die Tumorausdehnung vor Radiatio gesenkt werden kann und dies die Prognose des Patienten aufgrund des günstigeren Tumorstadiums verbessern kann (Pilepich et al., 1995). Die Studie der RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) weist einen Vorteil für neoadjuvant und adjuvant antiandrogentherapierte Männer im Vergleich zu nur adjuvant therapierten Männern von 60% zu 49% im PSA-PFS innerhalb von vier Jahren nach (Roach et al., 2003). Auch bei Bolla et al. (1997) wird deutlich, dass zusätzlich zu einem neoadjuvanten Therapieansatz bei Risikopatienten eine begleitende Hormontherapie, auch nach Abschluss der Radiotherapie, sinnvoll erscheint. Sie konnten einen signifikanten Vor-

teil der Patienten, die für drei Jahre adjuvant mit Goserelin ab Beginn der Radiotherapie behandelt worden waren, feststellen. Nicht nur die lokale Kontrolle, auch die systemische Kontrolle verbesserte sich bedeutend. Von unseren 222 Patienten (58%), die eine Antiandrogentherapie erhalten haben, war es schwierig, Dauer und Dosis sowie die Sequenz der Medikamentengabe zu ermitteln.

Neben anderen Faktoren beschreiben zahlreiche Studien den prätherapeutischen PSA-Wert als eine entscheidende Einflussgröße des Erfolges der Strahlentherapie beim lokalisierten PCA (Radge et al., 1997; Hanks et al., 1997; Perez et al., 1993). Deger et al. (2002), Roach et al. (2003) sowie Fukunaga et al. (1997) berichten über ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben für Patienten mit prätherapeutischen PSA-Werten ≤ 10 ng/ml gegenüber denen mit Werten zwischen 10-20 ng/ml und denen mit Werten > 20 ng/ml. In der vorliegenden Arbeit konnte diese Beobachtung nur bedingt bestätigt werden. Es ergibt sich ein Vorteil bei Patienten mit PSA-Werten ≤ 10 ng/ml gegenüber denen mit Werten > 10 ng/ml bezüglich der rezidivfreien Überlebenschancen, der allerdings nicht signifikant ist. Während bei 84% der Patienten mit prätherapeutischen PSA-Werten ≤ 10 ng/ml kein Rezidiv innerhalb des beobachteten Zeitraums festzustellen ist, trifft dies bei Patienten mit Werten > 10 ng/ml mit 77% nur geringfügig weniger zu. Ähnliche Beobachtungen machten auch Kuban et al. (1995), die keine Korrelation des prätherapeutischen PSA mit dem lokalrezidivfreien, sehr wohl aber mit metastasenfreiem Überleben nachweisen konnten. Bei der Beurteilung der prätherapeutischen PSA-Spiegel gilt es zu beachten, dass verschiedene Faktoren dessen Höhe beeinflussen. So ist der PSA-Wert beispielsweise höher bei zunehmender lokaler Tumorausdehnung und bei einer zusätzlichen benignen Erkrankung der Prostata, wie die Prostatahyperplasie oder die akute und chronische Prostatitis (Williams, 1992; Dundas et al., 1995; Teshima et al., 1995). Auch diagnostische und therapeutische Maßnahmen können zu einer signifikanten Erhöhung beitragen (Oesterling et al., 1993a; Yuan et al., 1992). In dieser Arbeit konnten wir in der Beurteilung der prätherapeutischen PSA-Werte aufgrund fehlender Informationen eventuelle Einflussgrößen nicht berücksichtigen.

Die Bedeutung des Gleason-Scores wurde schon in anderen Studien wie der von Demanes et al. (2005) beschrieben. Auch in dieser Studie ist bei Patienten mit Gleasonwerten ≤ 6 die mittlere rezidivfreie Überlebensrate mit 51 Monaten gegenüber zu 48 Monaten besser als bei Männern mit höheren Werten. Während Zagars et al. (1993) den Gleason-Score und nicht das T Stadium als größten Einflussfaktor auf die klinische lokale Kontrolle sehen, beschreiben es Shipley et al.

(1988) genau umgekehrt. In unserer Analyse war das T-Stadium und nicht der Gleason-Score ein signifikanter Faktor für das progressionsfreie Überleben.

Wie zu erwarten fanden sich in vorliegender Arbeit signifikant schlechtere rezidivfreie Überlebensraten bei Patienten mit T3-Tumoren gegenüber Patienten im T1-oder T2–Stadium. Wiederum spielt es keine bedeutende Rolle bezüglich der Rezidivraten, ob die Patienten ein T1-oder T2-Stadium aufweisen. Der Vorteil für Patienten im Stadium T1 gegenüber denen im Stadium T2, progressionsfrei zu bleiben, beträgt nur 1%, hingegen ganze 14% zwischen dem T2-und T3-Stadium. Fukunaga-Johnson et al. (1997) berichten über eine noch schlechtere Prognose bei Patienten im T3/T4-Stadium. Hier steigt die Differenz der zwischen T1/T2 und T3/T4 auf 36% an. Demanes et al. (2005) hingegen konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb der verschiedenen T-Stadien nach Radiatio nachweisen.

Während der Differenzierungsgrad und das Tumorstadium vor der PSA-Ära die vorherrschenden Prognosefaktoren für alle bedeutsamen Endpunkte waren, ist deren Bedeutung in den Zeiten der PSA-Ära in den Hintergrund getreten (Zagars et al., 1993b; Bagshaw et al., 1993). So ist auch in dieser Studie, wie auch bei Zagars et al. (1995b) das Tumorstadium in der univariaten Analyse ein signifikanter Prognosefaktor, aber sobald das PSA (Prostata-spezifisches Antigen) in die multivariate Analyse aufgenommen wird, liefert das Stadium keine zusätzlichen prognostischen Informationen mehr.

Des Weiteren erweist sich bei dieser Patientenkollektiv bezüglich des PSA-PFS ein signifikanter Unterschied zwischen Männern mit hohem Risikoprofil und denen mit einem geringen Risikoprofil. Während 85 und 83% der Patienten mit geringem und intermediärem Risikoprofil progressionsfrei bleiben, sind es bei Hochrisikopatienten nur noch 72%. Auch der Vergleich mit anderen Studien, der zwar aufgrund der unterschiedlichen Definitionen von Risikogruppen erschwert wird, bestätigt eine deutliche Verringerung der rezidivfreien Überlebenszeit bei Patienten mit hohem Risiko (Demanes et al., 2005) oder sogar schon bei Patienten mit intermediärem Risikoprofil (Deger et al., 2002). Bei Khuntia et al. (2004) werden Überlebensraten von 82%, 51% und 29% für niedrige, intermediäre und hohe Risikogruppen beschrieben. Das schlechtere Ergebnis in der High-risk-Gruppe ist sicherlich auch als Folge von den bei der Erstdiagnose verborgen gebliebenen Fernmetastasen zu sehen.

Die Variablen mit dem größten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben sind in dieser Arbeit der Nadirwert und die Zeit bis zum Erreichen dieses Wertes. Vergleicht man den medianen Nadir

von 0,15 ng/ml von den Patienten, die in der beobachteten Zeit kein Rezidiv hatten, mit dem medianen Nadir von 0,6 ng/ml von den Patienten mit Rezidiv, lässt sich die Bedeutung dieses Wertes bereits erahnen. Einen signifikanten Einfluss auf das rezidivfreie Überleben übt der Nadirwert allerdings erst bei Werten $\geq 1,01$ ng/ml aus. Diese Patienten bekamen, im Vergleich zu Patienten mit Nadirwerten $\leq 0,20$ ng/ml, 5-mal häufiger ein Rezidiv. Auch Demanes et al. (2005) zeigen in ihrer Arbeit eine Verschlechterung der PSA-PFS Rate bei Nadirwerten $> 1,00$ ng/ml. Ein signifikanter Vorteil für Patienten mit sehr niedrigen PSA-Nadirwerten von $\leq 0,2$ gegenüber denen mit Werten von 0,2 bis 0,5 ng/ml, wie bei Demanes et al. (2005) bzw. Deger et al. (2002) beschrieben, lässt sich in unserer Studie nicht nachweisen. Um Faktoren zu identifizieren, die einen Einfluss auf den Nadirwert ausüben, führten wir eine univariate Varianzanalyse durch. Keiner der untersuchten Größen (Therapiegruppe, T-Stadium, Hormonentzug ja/nein, Gleason-Score, Risikogruppe, prätherapeutischer PSA-Wert und PSA-Monat) wirkte sich signifikant auf den Nadirwert aus. Bei Kestin et al. (2000) weisen Patienten mit kombinierter Bestrahlung einen signifikant tieferen PSA-Nadir (0,4 vs. 1,1 ng/ml) gegenüber perkutan bestrahlten Männern auf. In unserem Patientenkollektiv beträgt der mediane Nadirwert der ersten Therapiegruppe 0,17 ng/ml und unterscheidet sich kaum von dem der zweiten Therapiegruppe, der 0,20 ng/ml beträgt.

Als prognostischen Faktor erweist sich die Zeit bis zum Erreichen des Nadirwertes. Schon mehrere Studien wiesen nach, dass ein niedriger Nadir und eine längere Zeit bis zum Erreichen des Nadirs sich positiv auf das rezidivfreie Überleben auswirken (Crook et al., 1998; Critz et al., 1997). Kestin et al. (1999) und Vicini et al. (1999) ordnen der Zeit bis zum Nadir sogar eine stärkere prognostische Bedeutung zu als den prätherapeutischen oder therapeutischen Faktoren. Auch in unserer Studie sind Patienten, die den Nadir innerhalb von 18 Monaten erreichen, im Nachteil. So bleiben 75% der Männer progressionsfrei, während Patienten, die den Nadir nach 19 Monaten erreichen, zu 93% progressionsfrei bleiben. Auch hier haben wir mit Hilfe einer univariaten Analyse untersucht, welche klinischen und therapeutischen Faktoren einen Einfluss auf die Zeit bis zum Nadir ausüben. Als signifikante Faktoren gingen der Gleason-Score, die Antiandrogentherapie und die Therapiegruppen hervor. 75% der Männer mit einem Gleason-Score ≤ 6 erreichen den Nadir innerhalb von 24 Monaten, 75% der Patienten mit einem Gleason-Score von 7-10 hingegen schon innerhalb von 18 Monaten. Die adjuvant Antiandrogentherapierten erreichen den Nadir wie erwartet früher als Patienten, die keine Antiandrogene bekommen haben. Wie oben bereits beschrieben, bekamen jedoch Antiandrogentherapierte häufiger Rezidive, was auch

erklären kann, warum sich das frühe Erreichen des Nadirs negativ auf das rezidivfreie Überleben ausübt. Auch die beiden Therapiegruppen üben einen Einfluss auf den Nadirmonat aus. So erreichen im Mittel perkutan bestrahlte Patienten nach 12 Monaten den Nadir, während die kombiniert bestrahlten Männer diesen im Mittel zweieinhalb Monate später erreichen. Auch Kestin et al. (2000) beschreiben ein längeres Zeitintervall (18 vs. 12 Monate) bis zum Erlangen des Nadirs bei kombiniert bestrahlten Patienten gegenüber Patienten, die keinen HDR-Boost erhalten haben.

Somit kann man sagen, dass in unserer Arbeit die bestrahlten Männer ohne HDR-Boost zwar den gleichen medianen Nadirwert aufweisen wie die kombiniert bestrahlten Patienten, diesen Zeitpunkt aber früher erreichen. Geht man also davon aus, dass eine kürzere Zeit bis zum Nadirwert sich negativ auf das progressionsfreie Überleben ausübt, so scheint die kombinierte Therapie der nicht kombinierten Strahlentherapie leicht überlegen zu sein. Da die beiden Therapiegruppen in allen anderen analytischen Verfahren keine signifikanten Unterschiede aufwiesen, die mediane Zeit bis zum Nadir mit neun Monaten in beiden Gruppen die Gleiche ist und das p mit 0,045 auch nur knapp unter dem geforderten Grenzwert von 0,05 liegt, ordnen wir dem Unterschied keine allzu große Bedeutung zu.

Überlegung 3: Unterscheiden sich die beiden Therapieformen hinsichtlich ihrer Lebensqualität?

Da die Nebenwirkungen der Strahlentherapie ein multifaktorielles Problem sind, ist die Abgrenzung zur kausalen Wirkung der Strahlentherapie ohne adäquate Vergleichsgruppe (Kohorte mit alternativem Therapieverfahren und / oder gesunde Vergleichskohorte) schwierig. Auch die Heterogenität der Patientenkollektive erschwert die Interpretation, welche Nebenwirkungen allein der Strahlentherapie zuzuschreiben sind. Die in der Literatur beschriebenen Studienergebnisse sind aufgrund der technischen Weiterentwicklung der Strahlentherapie nur eingeschränkt mit unseren Daten vergleichbar.

In unserem Patientenkollektiv betrug das mediane Alter zur Zeit der Befragung für die Bestrahlten ohne High-Dose-Rate-Boost 74 Jahre, für kombiniert bestrahlte Patienten 71 Jahre. Die mediane Zeit zwischen Bestrahlung und Befragung betrug zwei Jahre, für die erste Gruppe und drei Jahre für die zweite Gruppe. Weder in Bezug auf die Kontinenz (IPSS-Fragebogen), die Lebensqualitätsfragen oder die symptombezogenen Fragen des QLQ-Fragebogens lässt sich ein bedeutender Unterschied zwischen beiden Therapiegruppen feststellen. Übereinstimmende Ergebnisse finden sich bei Dinges et al. (1998), die ebenfalls keinen Unterschied in der Verträglichkeit der Bestrahlung zwischen dreidimensional, konformal bestrahlten Patienten und kombiniert bestrahl-

ten Patienten feststellen konnten. Die Frage zur generellen Lebensqualität und globalen körperlichen Aktivität wird in unseren beiden Gruppen als mittelmäßig beantwortet. Sie erreichten einen medianen Punktwert von 50, wobei die Skala von 1 bis 100 Punkten reicht und ein höherer Punktwert einen höheren Grad an Beschwerden angibt. Die Männer, die eine schlechte Lebensqualität angaben, waren im Durchschnitt zwei Jahre älter als die, die eine gute Lebensqualität beschrieben. Jedoch wissen wir aufgrund der retrospektiven einmaligen Befragung nicht, ob sich die Lebensqualität nach der Bestrahlung verschlechtert hat oder nicht. Zur Frage der Kontinenz gaben 56% der Gruppe 1 und 41% der Gruppe 2 milde bis keine Probleme an.

Welch bedeutenden Einfluss die Kontinenz auf die Lebensqualität ausübt, untersuchten Penson et al. Dabei konnten sie zwar einen signifikanten Zusammenhang aller drei Störungen (Blasen-, Darm-, und sexuelle Funktion) mit einer schlechteren Lebensqualität in Verbindung bringen, den größten Einfluss übten jedoch die emotionalen Probleme auf die Lebensqualität aus, die im Zusammenhang mit den Kontinenzproblemen standen, sogar mehr als die Blasenstörungen selbst (Penson et al., 2003). In unserer Studie gaben beide Therapiegruppen zu Fragen der Kontinenz in überwiegender Zahl (95% Gruppe 1 und 87% Gruppe 2) milde bis mittelgradige Beschwerden zwei Jahre nach Therapie an. Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von Miller et al. (2005), die die Entwicklung der gesundheitspezifischen Lebensqualität bis acht Jahre nach radikaler Prostatektomie, externer Strahlentherapie oder Brachytherapie im Vergleich zu einer altersgleichen Kontrollgruppe untersuchten. Dabei stellten sie fest, dass die allgemeine Lebensqualität in allen drei Gruppen nicht signifikant verändert war, wohl aber die einzelnen Komponenten. So beobachteten sie eine Verschlechterung der Kontinenz nach Brachytherapie und konformaler Strahlentherapie, während die Symptome nach Operation sich nicht bedeutend veränderten. In ihrer Studie geben 8% der perkutan bestrahlten Patienten nach einer medianen Zeit von zweieinhalb Jahren nach Therapie Probleme der Blasenfunktion an, während es nach sechs Jahren 11% sind. Auch Lee et al. (2001b) verglichen in ihrer Studie mit Hilfe des IPSS (International Prostate Symptom Score) die Veränderungen der Lebensqualität innerhalb einzelner Therapiegruppen. Sie stellten fest, dass Männer, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben, einen stärkeren Abfall der Symptome im ersten Monat nach Therapie aufweisen als Männer, die perkutan bestrahlt wurden. Nach 12 Monaten hatten sich beide Werte den jeweiligen Ausgangswerten angeglichen. Dabei ist jedoch zu beachten, dass strahlentherapeutisch behandelte Patienten meist altersbedingt schon vor der Therapie eine schlechtere Blasenfunktion aufweisen als operierte Männer (Potosky et al., 2000). Auch die TURP (Transurethrale Resektion der Prostata)

wird als ein Risikofaktor der Inkontinenz gesehen. So empfehlen Sandhu et al. (2000) und Galalae et al. (2002), keine TURP bis fünf Monate nach Radiatio durchführen zu lassen. Die Anzahl der vorangegangenen TURPs und die Menge des resizierten Volumens scheint die Kontinenz nicht zu beeinflussen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Gruppen als sehr gut bis gut angegeben. Dabei gaben 34 bzw. 44% der Gruppe 1 und 28 bzw. 31% der Gruppe 2 Probleme durch Obstipation bzw. Diarrhö an. In der Literatur finden sich meist bessere Ergebnisse bezüglich der Nebenwirkungen, da meist nicht nur nach Obstipation und Diarrhö, sondern auch nach gravieren-deren Nebenwirkungen wie Blutbeimischung und Schmerzen beim Stuhlgang gefragt wird. Die hohen Nebenwirkungsraten in unserer Umfrage sind möglicherweise nicht allein auf die Bestrahlung, sondern vielmehr auf die eingeschränkte Befragung zurückzuführen. Nach dreidimensionalen, konformalen Bestrahlung finden sich bei Hanks et al. (2000) mittelgradige oder schwere rektale Nebenwirkungen nach drei und fünf Jahren nur in 3% der Fälle. Die in der Literatur beschriebenen Nebenwirkungen der Darmfunktion nach perkutaner Bestrahlung mit HDR-Brachytherapie werden zwischen 2 und 11% angegeben (Martin et al., 2000; Dinges et al., 1998; Schultheiss et al., 1995). Oftmals sind die beobachteten Zeiträume zu kurz, um wirklich Aussagen über Spätnebenwirkungen machen zu können. Egawa et al. (2001) geben einen medianen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten an und stellen keine Veränderungen der Funktionen zu den Ausgangswerten vor Befragung fest. Auch bei Martin et al. (2000), die eine mediane Beobachtungszeit von 18 Monaten angaben, fanden sich keine Veränderungen bezüglich der Kontinenz der kombiniert bestrahlten Patienten. Die durchschnittliche Zeit, in der gastrointestinale Nebenwirkungen beobachtet werden sollten, beträgt nach Schultheiss et al. (1995) 13 Monate, die für urogenitale Nebenwirkungen 33 Monate.

Die Ätiologie der erektilen Dysfunktion ist ein multifaktorieller Prozess, der aufgrund neurogener, vaskulärer, traumatischer und psychogener Komponenten schwer zu beurteilen ist. Die Angaben in der Literatur bezüglich der erektilen Dysfunktionsraten reichen von 48 bis 98% nach radikaler Prostatektomie und von 31 bis 85% nach perkutaner Bestrahlung und kombinierter Bestrahlung (Blasko et al., 1993). Valicenti et al. (2002) verglichen ebenfalls in ihrer Publikation die posttherapeutische sexuelle Funktion zwischen den konformal Bestrahlten ohne Brachytherapie und denen mit zusätzlicher Brachytherapie. Des Weiteren unterschieden sie bei einfach bestrahlten Patienten zusätzlich zwischen Antiandrogentherapierten und Patienten ohne adjuvante

Antiandrogentherapie. Den Patienten wurde der Fragebogen vor und nach der Therapie zur Beantwortung vorgelegt. Das mediane Alter betrug 71 Jahre. Nach 12 Monaten hatten 70% der Patienten ohne adjuvante Antiandrogentherapie und 69% der Patienten mit Antiandrogentherapie wieder erektile Funktionslevel im Ausgangsbereich, während es bei kombiniert Bestrahlten nur 56% waren. Ob und welchen Einfluss die adjuvante Hormontherapie auf die erektile Dysfunktion ausübt, ist unterschiedlich beschrieben. Während bei dem Patientenkollektiv von Schultheiss et al. (1997) Antiandrogentherapierte eine schlechtere Potenz aufweisen, hat die adjuvante Hormontherapie bei Incrocci et al. (2002) und Chen et al. (2001) keinen Einfluss auf die erektile Dysfunktion. In unserem Patientenkollektiv beantworteten 154 Männer (40%) die Fragen zur erektilen Dysfunktion und gaben zu 67% schwere, zu 10% eine mittlere und zu 7% eine leichte bis mittlere erektile Dysfunktion an. 25 Patienten (16%) hatten keine oder nur leichte Beschwerden. Die Unterschiede innerhalb der Therapiegruppen sind eher gering und ließen sich auch nur innerhalb der Patientengruppe, die leichte bis keine Beschwerden angaben nachweisen (19% der Patienten mit HDR-Boost gegenüber 15% ohne HDR-Boost). Das Ergebnis zu Gunsten der kombiniert Bestrahlten kann dadurch zustande kommen, dass nur 49 vs. 64% der einfach bestrahlten Patienten adjuvant Antiandrogene bekommen haben, und sich diese, wie oben bereits erwähnt, negativ auf die erektile Funktion auswirken können. Weiterhin ist das mediane Alter der Gruppe 1 mit 74 Jahren höher als das der kombiniert bestrahlten Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung im Median 71 Jahre alt waren. Dass ein jüngeres Alter einen signifikanten Einfluss auf die Potenz hat, bestätigen Incrocci et al. (2002). Unter anderem testeten sie das T-Stadium, die prätherapeutische TURP (Transurethrale Resektion der Prostata) und die Bestrahlungsdosis auf ihren Einfluss auf die erektile Dysfunktion. Diese erwiesen sich allerdings als nicht signifikant. Überwiegend einig ist man sich darüber, dass Männer, die perkutan bestrahlt wurden, weniger sexuelle Probleme und allgemeine physische Dysfunktionen aufweisen verglichen mit Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen haben (Schover, 1993). Die Einschränkungen treten dabei, wie in mehreren Arbeiten beschrieben, nach radikaler Prostatektomie unmittelbar postoperativ auf, während sie bei den bestrahlten Männern erst verzögert nachzuweisen sind. Die Evaluierung der ED sollte nach Meinung von Incrocci et al. (2002) frühestens 18-24 Monate nach Therapie erfolgen. So auch bei Potosky et al. (2004), bei denen zwei Jahre nach Therapie 82% der operierten Männer und 50% der perkutan bestrahlten Patienten angaben, impotent zu sein. Nach fünf Jahren kam es zu einem signifikanten Anstieg der Impotenzrate bei bestrahlten Patienten auf 64%, wohingegen bei operierten Patienten ein Abfall der Impotenzrate auf 79% festzu-

stellen war. Bei Miller et al. (2005) kam es sechs Jahre nach Therapie sogar zu einer größeren Impotenzrate der bestrahlten Patienten (75%) im Vergleich zu den operierten Patienten (65%). Diese Ergebnisse können aber auch neben dem oben beschriebenen Einfluss des Alters damit zusammenhängen, dass nach radikaler Prostatektomie häufiger Medikamente zur Therapie der erektilen Dysfunktion verabreicht wurden als nach Radiatio (38 vs. 17%). Es werden Sildenafil Citrate (Viagra), die immerhin in 74% der Fälle erfolgreich sind, sowie die intracavernale Injektion von Prostaglandinen als Therapie eingesetzt (Merrick et al., 1999; Pierce et al., 1991). Noch bessere Effekte erhofft man sich von neuen Methoden wie die Therapie mit zentral agierenden Apomorphinen und einer neuen Klasse von Phosphodiesterase-Inhibitoren (Incrocci et al., 2002). Robinson et al. (2002) untersuchten in einer Meta-Analyse die Raten der erektilen Dysfunktion nach Standardoperation, nervenschonender radikaler Prostatektomie, perkutaner Bestrahlung mit und ohne HDR-Boost und HDR-Brachytherapie. Dabei hatte wie erwartet die Standardoperation die höchste Wahrscheinlichkeit ($p = 0,25$) anhaltender Funktionsausfälle. Es folgten die nervenschonende OP ($p = 0,34$), die einfache Bestrahlung ($p = 0,55$), die kombinierte Bestrahlung ($p = 0,6$). Die besten Ergebnisse erzielte die High-Dose-Rate-Brachytherapie ($p = 0,76$).

Zur Beschreibung der erektilen Funktion gehören nicht nur die Fragen zur Erektionsfähigkeit und deren Aufrechterhaltung, sondern auch Fragen bezüglich der Libido und der Befriedigung. Auf diese wird in der Literatur nur selten eingegangen (Schover, 1993). Bei Beckendorf et al. (1996) gaben 25 bis 60% keine Befriedigung nach dem Geschlechtsverkehr an und 8 bis 53% beschrieben eine Abnahme der Lust nach Radiatio. Über eine Abnahme der Intensität des Orgasmus, der Frequenz und der Wichtigkeit des Geschlechtsverkehrs berichten Helgason et al. (1995), die ebenfalls die Lebensqualität von Patienten nach externer Strahlentherapie bei lokalisiertem PCA untersuchten.

Generell finden sich in den meisten Studien schlechtere Ergebnisse der Lebensqualität verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe, und die Sexualfunktion der meisten Patienten, unabhängig von der Therapie, wird nicht vollständig wiedererlangt (Bacon et al., 2002; Schover et al., 2003). Der Vergleich der Lebensqualität von Patienten, die prostatektomiert oder bestrahlt wurden, ergab bei Litwin et al. (1995) eine gleich zufriedenstellende Lebensqualität.

Um die Langzeitkomplikationen der Radiotherapie sinnvoll abschätzen zu können, sind prospektive Erhebungen nötig, die ein einheitliches Befragungssystem verwenden und damit eine Vergleichbarkeit verschiedener Arbeiten und Institutionen möglich machen. Des Weiteren ist die

Erfassung der prätherapeutischen Morbidität der Patienten notwendig, da es sich meist um ältere Patienten handelt, bei denen das Nebenwirkungsspektrum sich mit altersbedingten Komorbiditäten überschneidet. Da jede der heute verwendeten Therapien ähnlich gute Überlebensraten aufweist und ein Konsens über die beste Behandlung beim lokalisierten PCA noch nicht gefunden ist, ist es wichtig, dass die Patienten und die Therapeuten die Konsequenzen der Nebenwirkungen der verschiedenen Therapien auf die Lebensqualität verstehen. Denn Männer mit lokalisiertem Prostatakarzinom werden viele Jahre mit den Folgen der Therapie leben.

Überlegung 4: Unterscheiden sich die beiden Therapieformen von anderen Therapien hinsichtlich der Prognose?

Neben den unterschiedlichen Formen der Bestrahlung steht im direkten Vergleich, vor allem was das lokalisierte Prostatakarzinom betrifft, die radikale Prostatektomie. Die Patienten dieser Studie weisen unabhängig von der Technik der Bestrahlung vergleichbar gute Überlebensraten von 80 bis 83% gegenüber Raten nach radikaler Prostatektomie (61 bis 84%). Andere Arbeiten untersuchten die Wirksamkeit der radikalen Prostatektomie im direkten Vergleich mit der Strahlentherapie. So stellten Akakura et al. (1999) einen leichten Vorteil der operierten Männer im progressionsfreien Überleben dar (91 vs. 81%), während bei Kupelian et al. (2002) kein Unterschied festzustellen war.

Da sich das Patientenkollektiv der bestrahlten Männer dieser Studie zum Teil erheblich von denen der zum Beispiel prostatektomierten Patienten unterscheidet, kann dieser Vergleich nur eine Tendenz widerspiegeln.

So lassen sich wie Tabelle 37 veranschaulicht, hinsichtlich des PSA-progressionsfreien Überlebens keine oder nur geringe Wirksamkeitsunterschiede zwischen den einzelnen Bestrahlungstechniken ebenso wie auch zwischen Bestrahlung und radikaler Prostatektomie nachweisen.

Tabelle 37: Übersicht der 5-Jahres-PSA-progressionsfreien Überlebensraten nach verschiedenen Therapien bei Patienten mit Prostatakarzinom

Therapie	Studie	Anzahl der Patienten	PSA-PFS (%)
Konventionelle RT	Shipley et al.(1999)	1765	66
	Keyser et al.(1997)	253	75
	D'Amico et al.(1997)	197	89
3D konformale RT	Hanks et al.(2000)	229	55
	Pinover et al.(2000)	488	83
	Diese Studie	230	80
RT+Brachytherapie	Kovacs et al.(1999)	174	94
	Vicini et al.(2000)	161	67
	Martinez et al.(2002)	207	74
	Diese Studie	154	83
RT+Antiandrogentherapie	Zagars et al.(2001)	72	91
	Akakura et al.(1999)	95	81
	Anderson et al.(1997)	58	55
LDR-Brachytherapie	Zeleftsky et al.(1999)	145	82
	Blank et al.(2000)	102	61
	Storey et al.(1999)	206	64
Radikale Prostatektomie	D'Amico et al.(1997)	332	84
	Keyser et al.(1997)	354	76
	Bastide et al.(2006)	80	61

E. Zusammenfassung

Mit steigendem Alter der Bevölkerung hat sich das Prostatakarzinom inzwischen zum häufigsten malignen Tumor beim Mann entwickelt. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 82% (Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland, 2006). Zwar ist die Ätiologie noch weitgehend unbekannt, als Risikofaktoren gelten aber unter anderem das steigende Alter, Rassenzugehörigkeit, Infektionen der Harnröhre sowie eine positive Familienanamnese. Die Basis einer kurativen Therapie des Prostatakarzinoms ist die Früherkennung. Dazu stehen neben der digitorektalen Untersuchung und des transrektalen Ultraschalls vor allem die Bestimmung des prostataspezifischen Antigens mit seinen verschiedenen molekularen Formen zur Verfügung (Bangma, 2000; Catalona et al., 1994). Aufgrund der verbesserten Diagnosemöglichkeiten werden Prostatakarzinome zunehmend in einem frühen, klinisch lokalisierten Stadium erkannt. Die in diesem Stadium zurzeit am häufigsten verwendeten Therapien sind die radikale Prostatektomie, die dreidimensionale, konformale Strahlentherapie und die Brachytherapie. Diese wird als „Low-Dose-Rate“- (LDR) und „High-Dose-Rate“- (HDR) Brachytherapie und in Kombination mit der externen Bestrahlung angewendet.

In der vorliegenden Arbeit wurden Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom analysiert, die sich in der Zeit von August 2000 bis Juli 2005 an der Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg und der Strahlentherapie des St. Josef-Hospitals in Troisdorf einer Radiotherapie unterzogen. Von insgesamt 384 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten 230 Patienten (60%) eine dreidimensionale, konformale Bestrahlung, 154 Patienten (40%) wurden kombiniert bestrahlt.

Die Auswirkungen dieser beiden Therapieformen auf das rezidivfreie Überleben unterscheiden sich nicht signifikant. 83% der kombiniert bestrahlten Patienten und 80% der konformal bestrahlten Patienten bekommen innerhalb einer medianen Beobachtungszeit von zwei Jahren kein Rezidiv. Jedoch konnte ein in der Literatur beschriebener Vorteil der kombiniert bestrahlten Männer gegenüber den nicht kombiniert bestrahlten bei Patienten mit ungünstiger Prognose bestätigt werden (Martinez et al., 2003). Schwierigkeiten bereitete uns der Vergleich mit anderen Studien, aufgrund der verschiedenen Definitionen des PSA-progressionsfreien Überlebens, der unterschiedlichen Bestrahlungstechniken- und Dosen sowie der variierenden Anwendungen von Antiandrogenen. Auch die ungleichen Beobachtungszeiten und eine Vielzahl der Definitionen von Risikogruppen stellten sich als potentielle Fehlerquellen heraus und führten zu mitunter sehr breit

gefächerten Variationen bezüglich der 5-Jahres- PSA-progressionsfreien-Überlebensraten im Vergleich mit anderen Autoren.

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse und der logistischen Regression konnten wir als unabhängige Prognosefaktoren den Nadirwert und die Zeit bis zum Erreichen des Nadirs ermitteln. Auch ließ sich, wie in mehreren Studien bereits beschrieben, feststellen, dass ein Nadir < 1 ng/ml und eine längere Zeit bis zum Erreichen des Nadirs (bei uns > 19 Monate) sich positiv auf das rezidivfreie Überleben auswirken (Vicini et al., 2001). In einer univariaten Varianzanalyse wiesen wir den signifikanten Einfluss einer adjuvanten Antiandrogentherapie auf den Nadirmonat nach. So erreichten adjuvant Antiandrogenbehandelte den Nadirwert nach sechs Monaten, wohingegen Patienten, die keine Antiandrogene bekamen, diesen Wert erst nach 18 Monaten erreichten. Die medianen Nadirwerte der Hormontherapierten unterschieden sich mit 0,13 ng/ml zu 0,32 ng/ml nicht wesentlich von den nicht adjuvant behandelten Patienten.

Da Männer mit einem diagnostizierten Prostatakarzinom viele Jahre mit den Folgen der Therapie leben, ist nicht nur die Überlebensrate der verschiedenen Therapien entscheidend, sondern auch die Lebensqualität. Auch bei der Auswertung der Fragebögen fanden sich keine relevanten Unterschiede innerhalb der untersuchten Therapien. Der Vergleich mit der radikalen Prostatektomie zeigt, dass bezüglich der Lebensqualität sowohl die dreidimensionale, konformale Bestrahlung, als auch das Afterloading Verfahren nach konformaler Bestrahlung sich als gleichwertige Therapieoptionen des lokalisierten Prostatakarzinoms darstellen.

QLQ-C30 V.2 (Quality of Life Questionnaire)

		Nein	Ja		
1.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen, z.B. eine schwere Einkaufstasche oder einen Koffer zu tragen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3.	Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4.	Müssen Sie den größten Teil des Tages im Bett oder in einem Sessel verbringen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5.	Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
6.	Sind Sie in Ihrer Arbeit eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Sind Sie in der Fähigkeit eingeschränkt, Ihren Hobbys nachzugehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Waren Sie kurzatmig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Hatten Sie Schmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Mussten Sie sich ausruhen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Hatten Sie Schlafstörungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.	Fühlten Sie sich schwach?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Hatten Sie Appetitmangel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	War Ihnen übel?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Haben Sie erbrochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Hatten Sie Verstopfung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.	Hatten Sie Durchfall?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18.	Waren Sie müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19.	Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20.	Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitungslesen oder das Fernsehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21.	Fühlten Sie sich angespannt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22.	Haben Sie sich Sorgen gemacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr

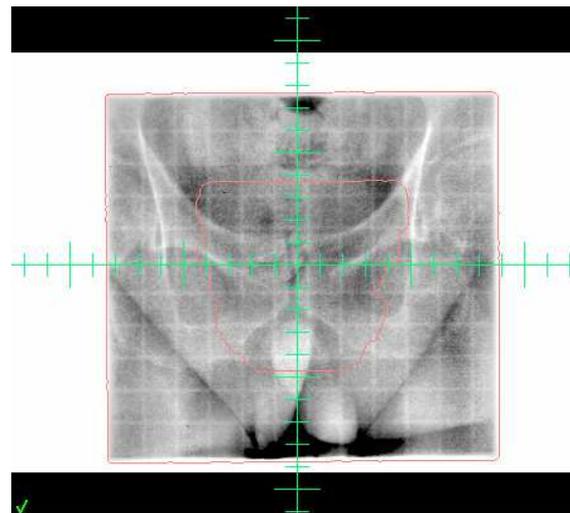
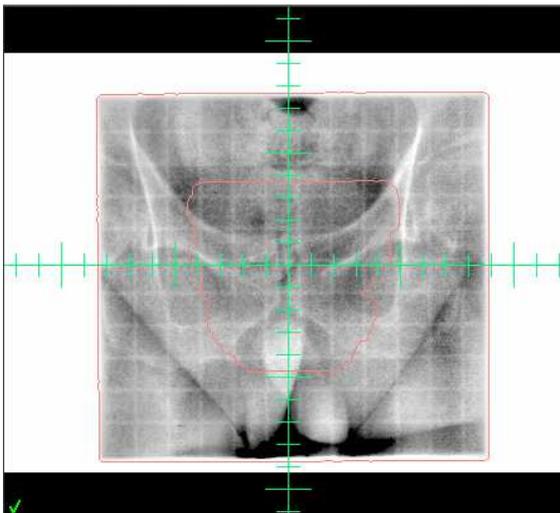
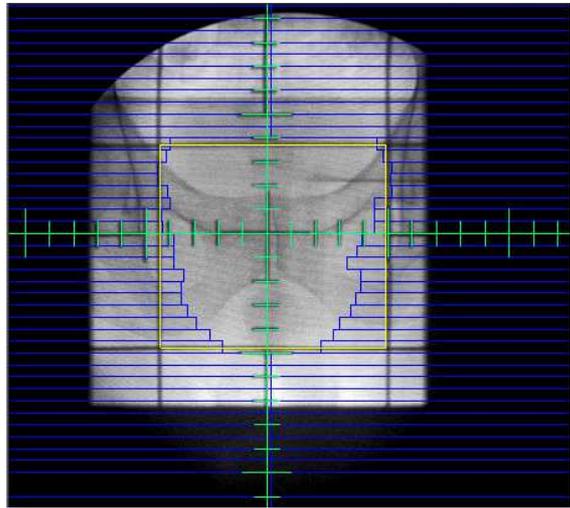
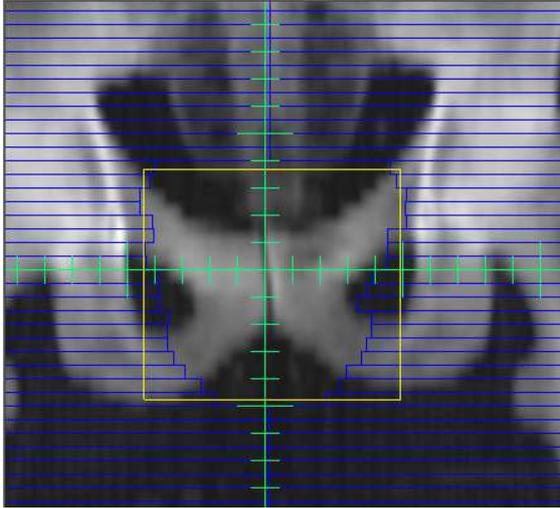
IIEF-5 (International Index of Erectile Function)

			sehr niedrig oder nicht vorhanden	niedrig	mittelmäßig	groß	sehr groß
1	Wie würden Sie Ihre Zuversicht einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu behalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
2	Wenn Sie bei sexueller Stimulation eine Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für die Penetration (das Eindringen in die Partnerin)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer
3	Wie oft waren Sie beim Geschlechtsverkehr in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		keinen Geschlechtsverkehr versucht	äußerst schwierig	sehr schwierig	schwierig	ein bisschen schwierig	Nicht schwierig
4	Wie schwierig war es, beim Geschlechtsverkehr Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrechtzuerhalten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		keinen Geschlechtsverkehr versucht	fast nie oder nie	selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)	manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	meistens (viel mehr als die Hälfte der Zeit)	fast immer oder immer

5	Wenn Sie versuchten, Geschlechtsverkehr zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?	<input type="checkbox"/>					
---	--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

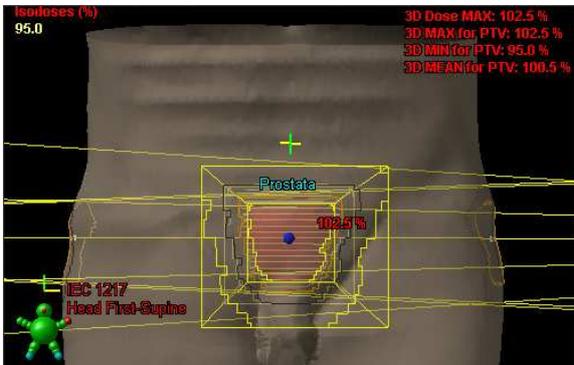
Bestrahlungsplan

Perkutane Bestrahlung - Simulation

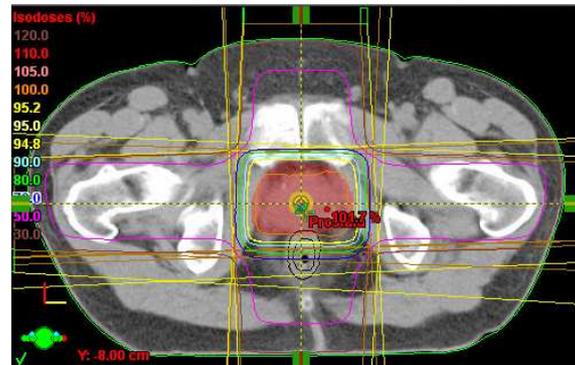


Perkutane Bestrahlung – Planung

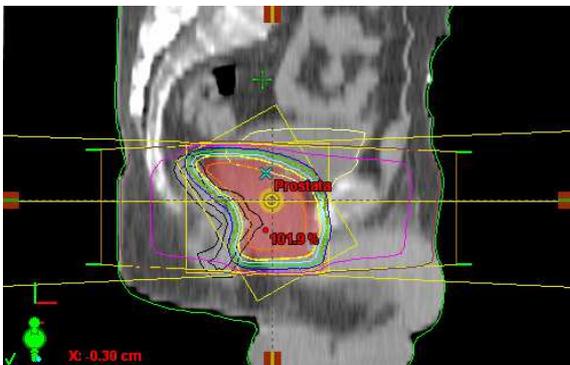
Model View



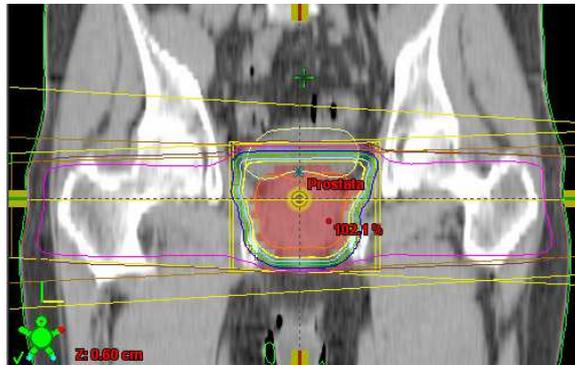
Transversal



Frontal

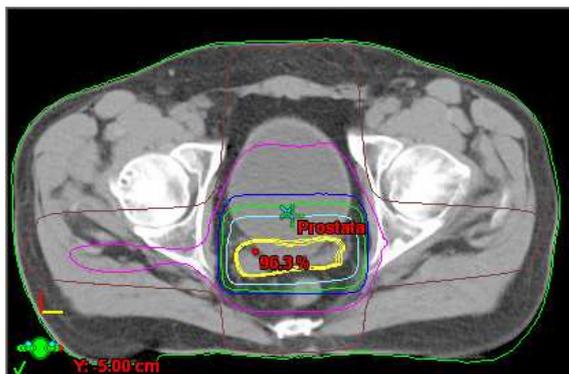
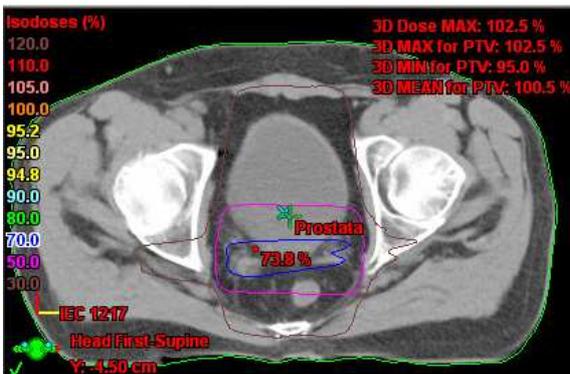


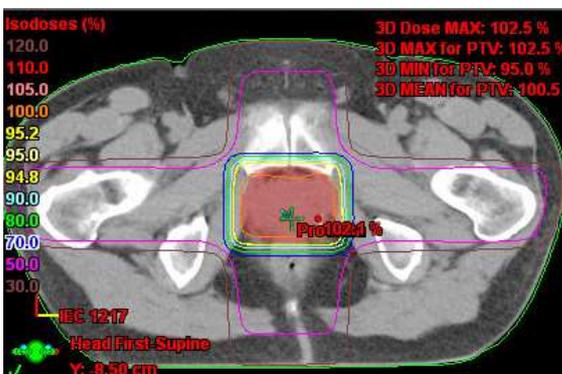
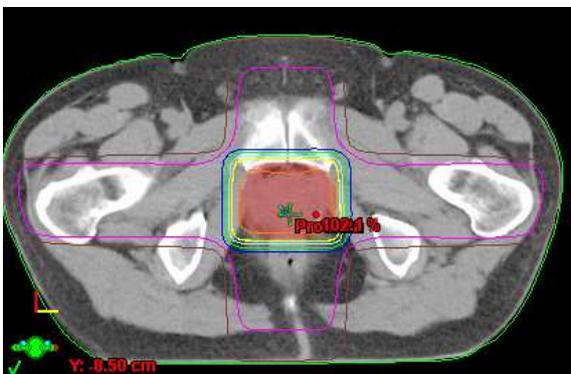
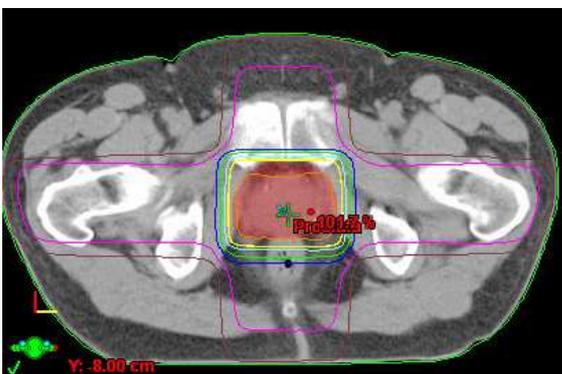
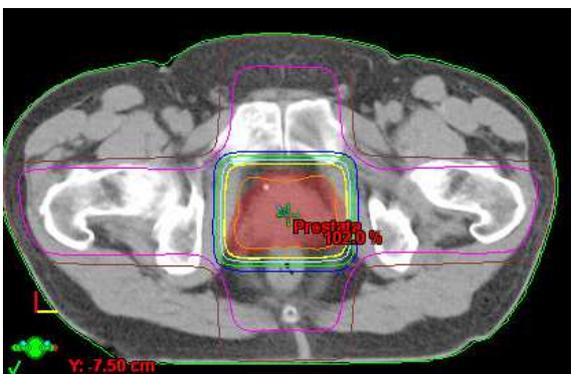
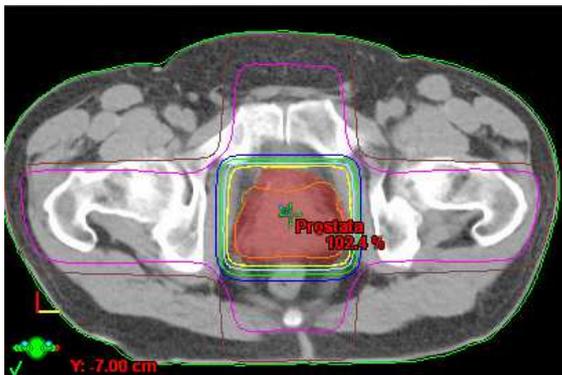
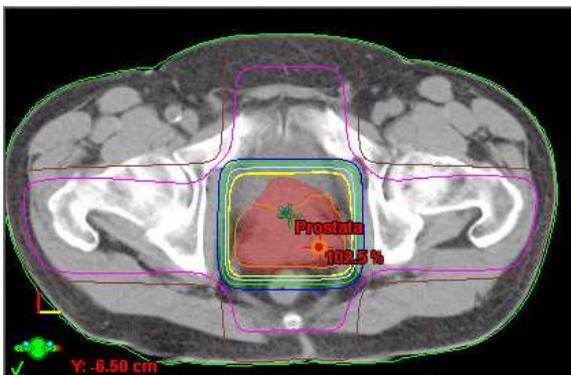
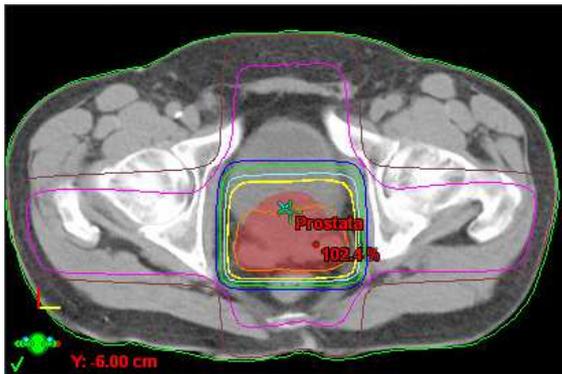
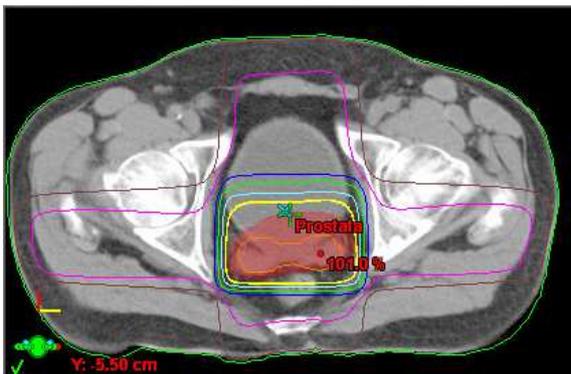
Sagittal

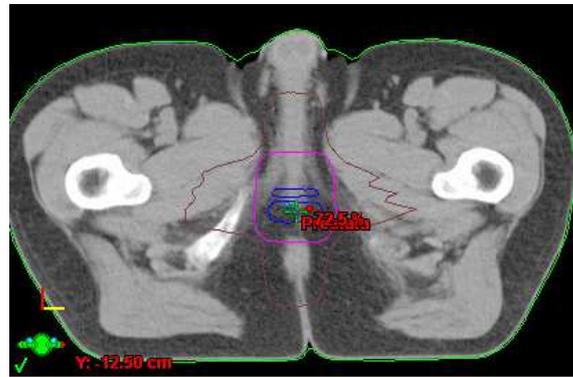
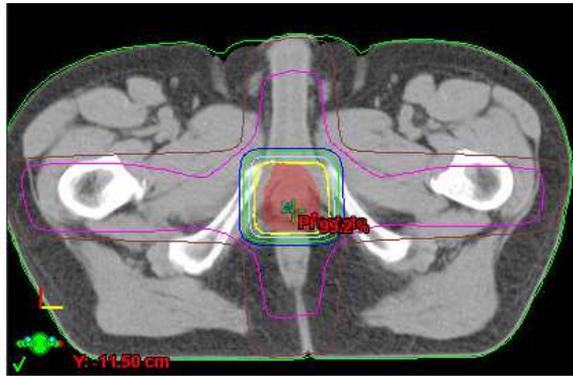
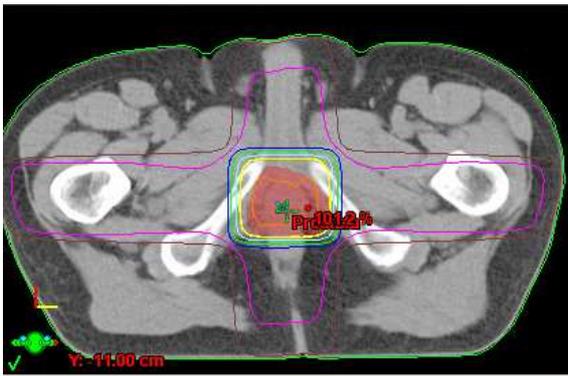
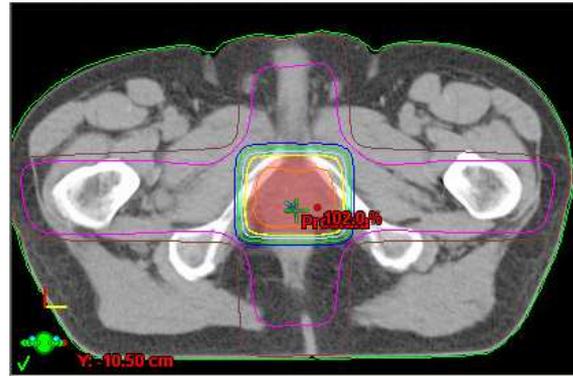
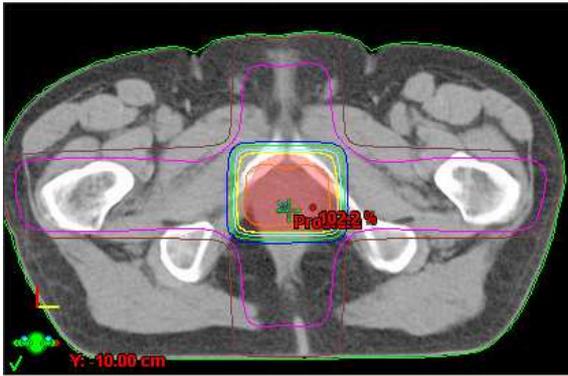
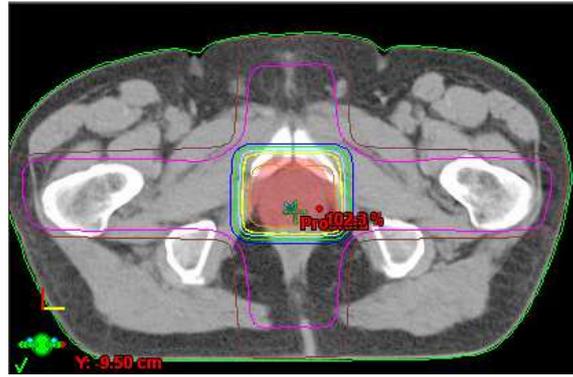
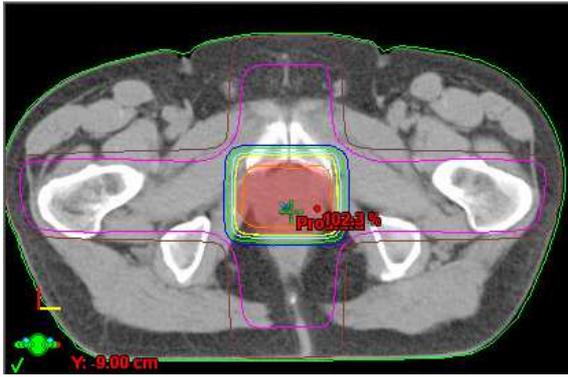


Fields		Dose Prescription			Calculation Options																
Group	Field ID	Technique	Machine/Energy	Weight	Scale	Gentry Rtn [deg]	Coll Rtn [deg]	Couch Rtn [deg]	Wedge	Field X [cm]	X1 [cm]	X2 [cm]	Field Y [cm]	Y1 [cm]	Y2 [cm]	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]	SSD [cm]	MU	Ref. D [Gy]
<input type="checkbox"/>	Pros000	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_IEC	0.0	0.0	0.0	None	9.3	+4.4	+4.9	8.5	+4.8	+3.7	-0.3	-8.0	0.6	89.0	50	0.609
<input type="checkbox"/>	Pros090	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_IEC	90.0	330.0	0.0	None	7.5	+3.4	+4.1	10.7	+5.2	+5.4	-0.3	-8.0	0.6	82.8	59	0.825
<input type="checkbox"/>	Pros180	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_IEC	180.0	0.0	0.0	None	9.9	+5.3	+4.6	8.6	+4.7	+3.8	-0.3	-8.0	0.6	89.9	49	0.586
<input type="checkbox"/>	Pros270	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_IEC	270.0	0.0	0.0	None	9.3	+5.6	+3.7	8.5	+4.7	+3.8	-0.3	-8.0	0.6	82.1	61	0.861

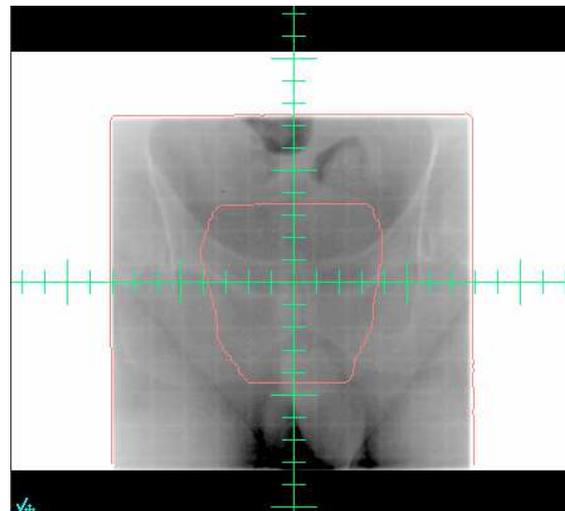
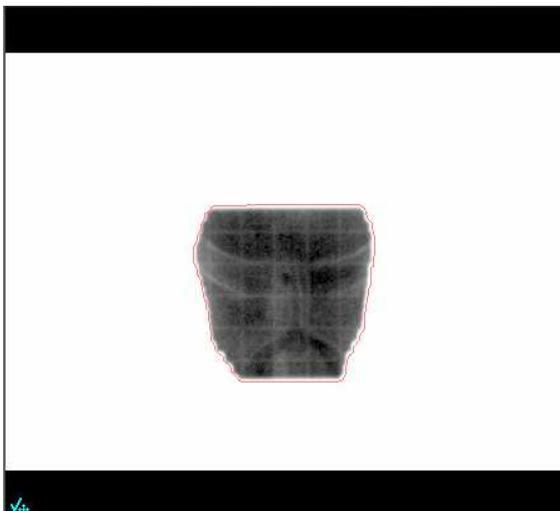
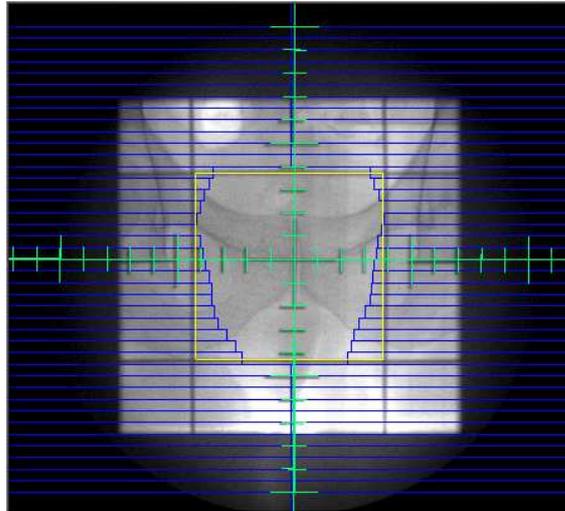
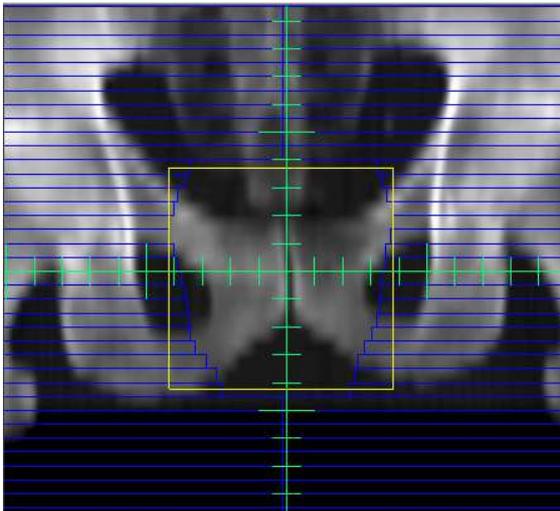
External Beam Planning – Transversal







Boost – Simulation (DRR)

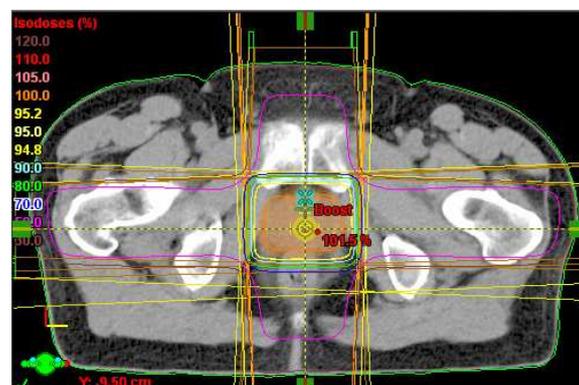


Boost - Planung

Model View



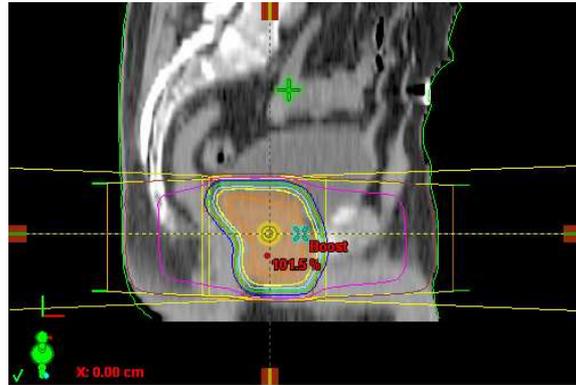
Transversal



Frontal

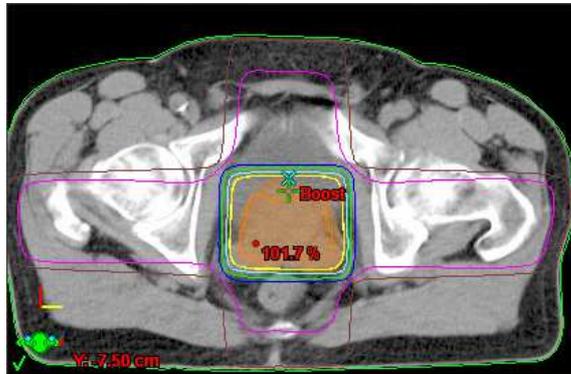
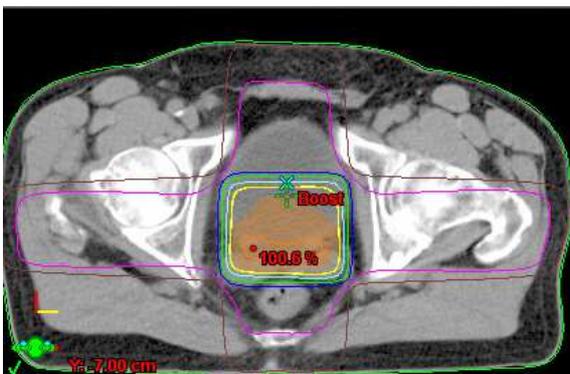
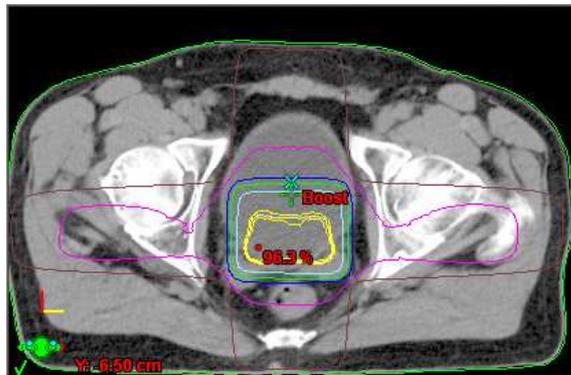
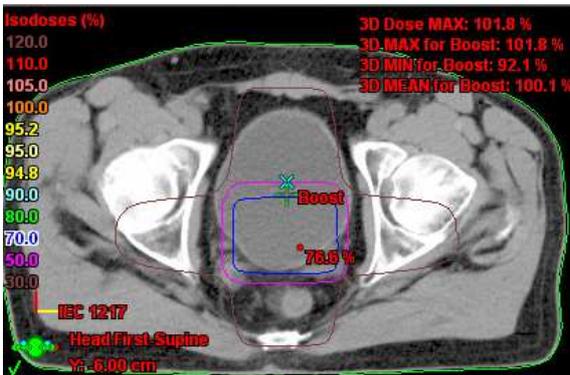


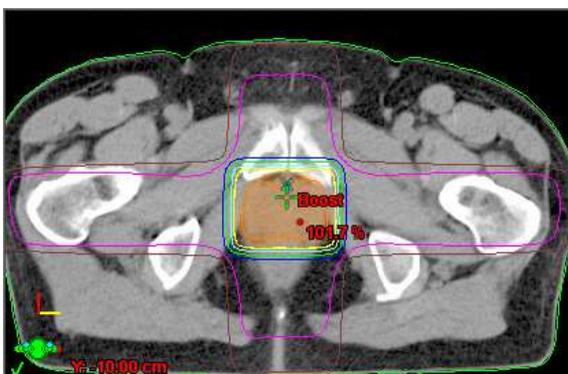
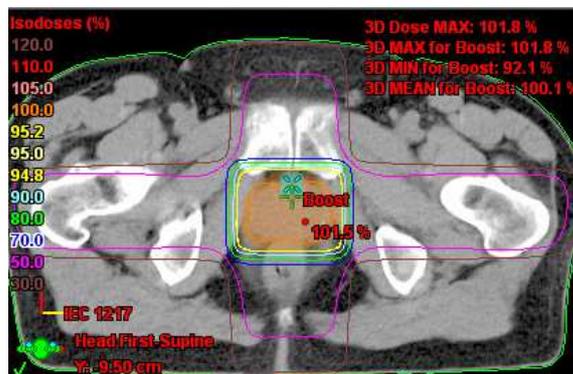
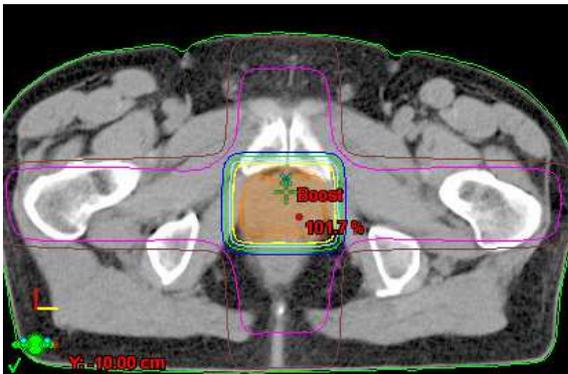
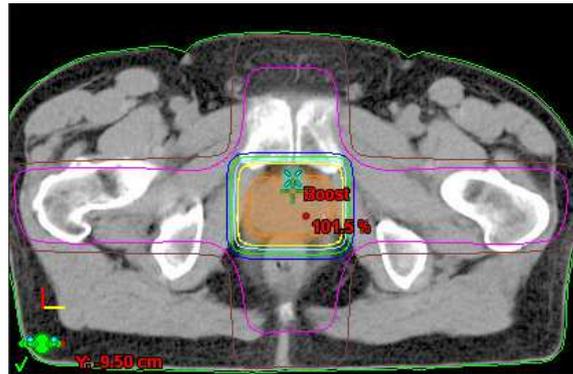
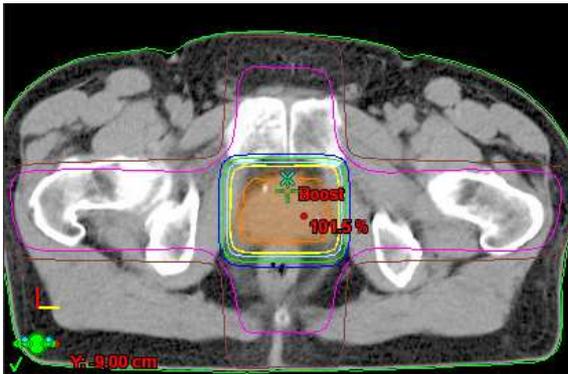
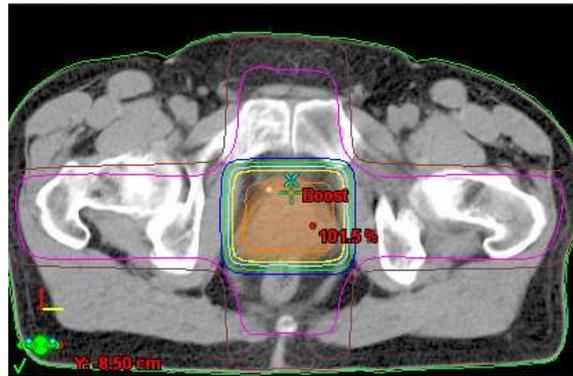
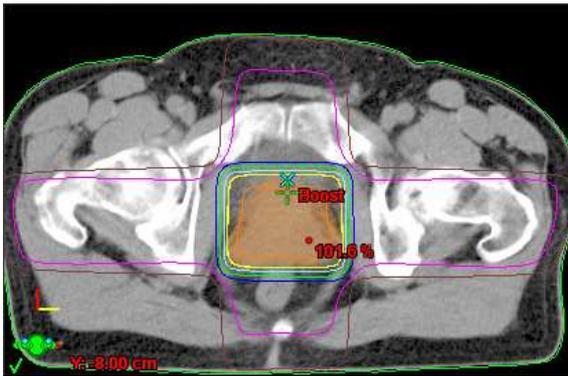
Sagittal

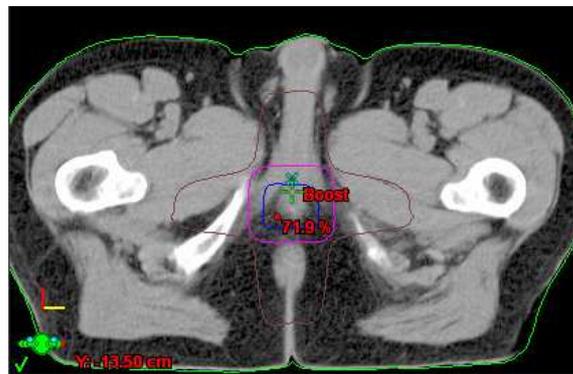
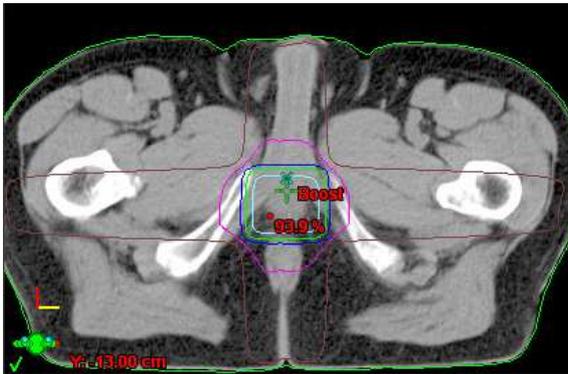
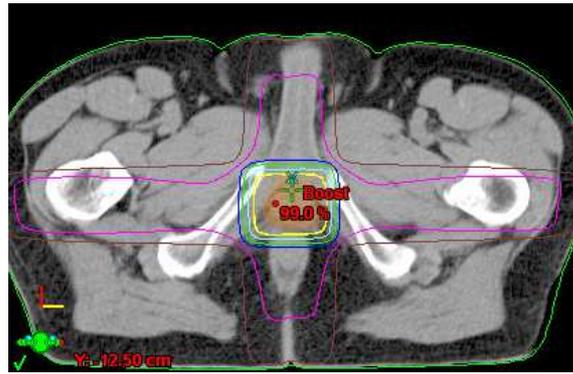
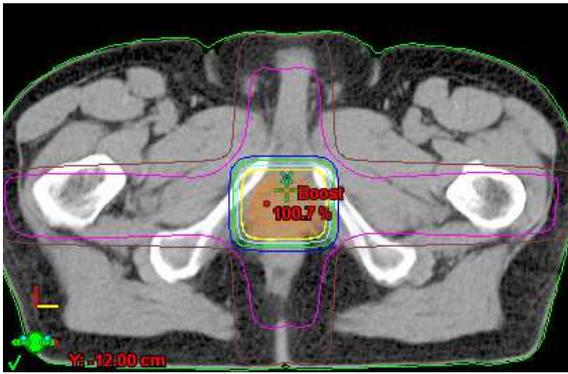
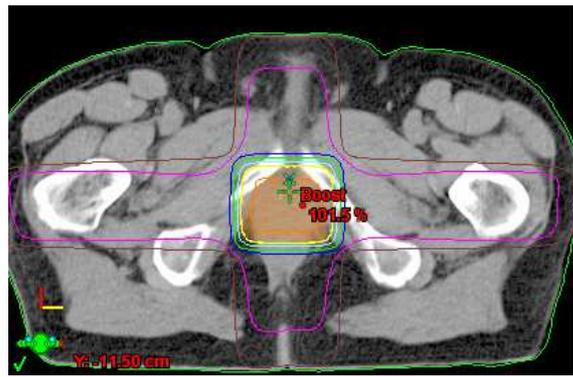
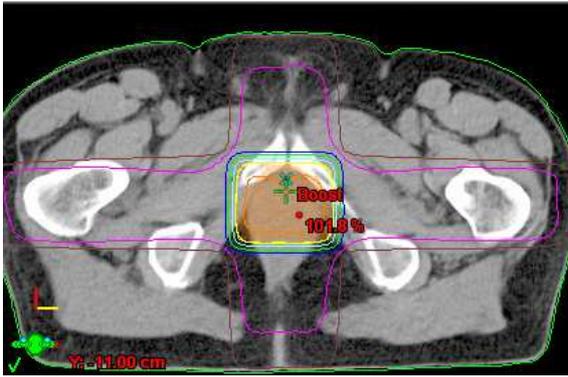


Fields		Dose Prescription		Calculation Options																	
Group	Field ID	Technique	Machine/Energy	Weight	Scale	Gantry Rtn [deg]	Coll Rtn [deg]	Couch Rtn [deg]	Wedge	Field X [cm]	X1 [cm]	X2 [cm]	Field Y [cm]	Y1 [cm]	Y2 [cm]	X [cm]	Y [cm]	Z [cm]	SSD [cm]	MU	Ref. D [Gy]
<input checked="" type="checkbox"/>	Boost000	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_JEC	0.0	0.0	0.0	None	8.0	+4.2	+3.8	8.0	+4.3	+3.7	0.0	-9.5	-1.3	89.0	51	0.613
<input checked="" type="checkbox"/>	Boost090	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_JEC	90.0	0.0	0.0	None	8.1	+3.7	+4.4	8.0	+4.2	+3.8	0.0	-9.5	-1.3	82.4	61	0.849
<input checked="" type="checkbox"/>	Boost180	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_JEC	180.0	0.0	0.0	None	8.4	+4.0	+4.4	8.0	+4.2	+3.8	0.0	-9.5	-1.3	90.4	49	0.572
<input checked="" type="checkbox"/>	Boost270	STATIC-I	Clinac1 - 18X	1.00	VAR_JEC	270.0	0.0	0.0	None	7.7	+3.9	+3.7	8.0	+4.2	+3.8	0.0	-9.5	-1.3	82.1	62	0.860

External Beam Planning – Boost - Transversal







TREATMENT PLAN REPORT

PATIENT

Name: [REDACTED] IDs: [REDACTED]
 Birthdate: [REDACTED] Sex: Male

PLAN

General

Plan Id: Prostata nS Plan Name: Prostata nS
 Course Id: Becken Juli05 Course Intent: Curative
 Plan Created: Mittwoch, 27. Juli 2005 10:11:11 by matschull
 Plan Last Modified: Mittwoch, 3. August 2005 10:51:28 by christel

Image

Image Id: Becken250705
 Image Name: Becken250705
 Image Series Id: Series_2
 Image Modality: CT
 Imaging Device: Somatom Emotion
 Patient Imaging Orientation: Head First-Supine
 Patient Treatment Orientation: Head First-Supine
 Image Origin: User origin DICOM offset = (0.05cm, -16.63cm, 0.00cm)
 Image Approval: Donnerstag, 28. Juli 2005 10:27:56 by matschull

Structures

Id	CT Value	Name
Blase	from image	Blase
Body	from image	Body
Boost	from image	Boost
PTV	from image	PTV
Rektum	from image	Rektum
li.Huefte	from image	li.Huefte
re.Huefte	from image	re.Huefte

Dose Prescription

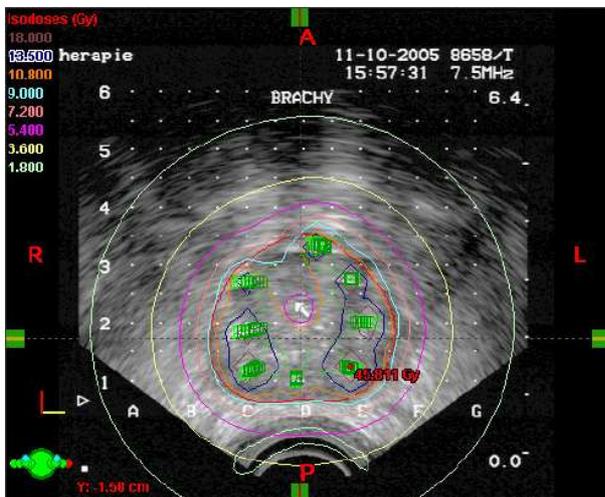
Target Volume: PTV
 Primary Reference Point: Prostata
 Relative Dose in Primary Reference Point: 100.0 %
 Fractionation: Plan1
 Prescribed Dose: 50.400 Gy (1.800 Gy / fraction)
 Dose at primary reference point: 50.400 Gy (1.800 Gy / fraction)
 Number of Fractions: 28
 Interval Days: 1
 Fractions Per Day: 1
 Fractions Per Week: 5
 Plan Normalization Value: 94.4 %
 Plan Normalization Method: 100% in Primary Reference Point
 Plan Normalization Point: -1.3 cm, -13.0 cm, 1.6 cm
 Prescribed Dose Percentage: 100.0 %

Calculation Options

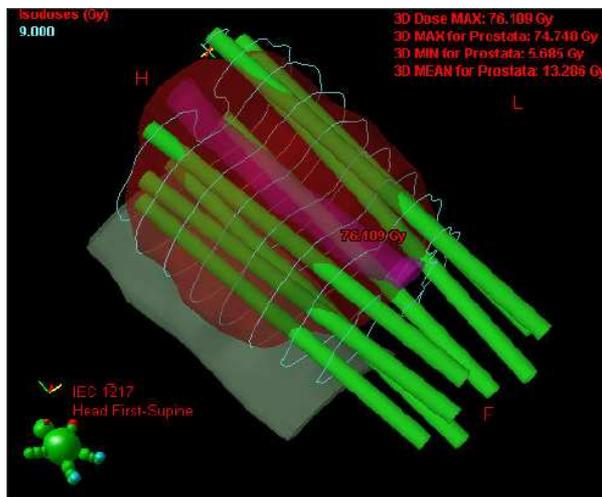
Photon Algorithm: PBC_7234
 Calculation Grid: 5 mm
 Inhomogeneity Correction: Modified Batho
 Std Arc Calculation Segments: 14
 Arc Normalization: Plan
 Isocentric Normalization: Plan
 Fixed SSD Normalization

Afterloading

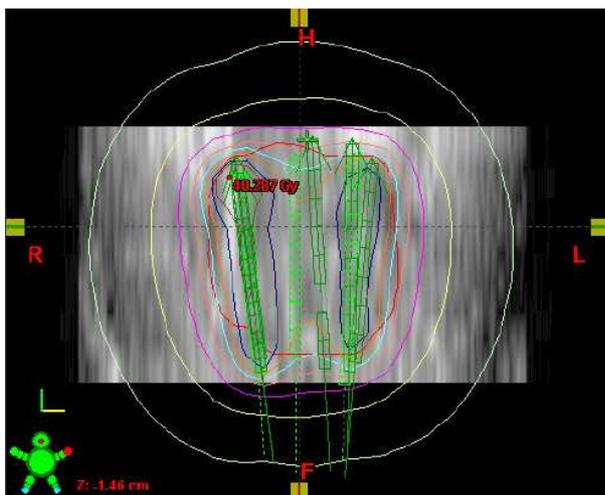
Transversal



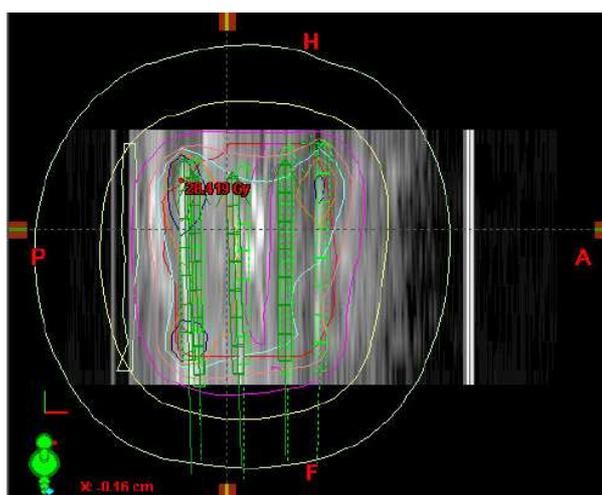
3D



Frontal



Sagittal



Plan Report for "AL111005"

Patient Name: [REDACTED]	Source wire serial number: 02-01-0762-001-072705-10914-98
Patient Sex: Male	Source calibration date: 27.07.2005 00:00:00
Patient Birthdate: [REDACTED]	Source calibrated activity: 10914.00 mCi
Patient ID: [REDACTED]	Source half life: 73.83
Treatment site: Prostate	Treatment date: 11.10.2005 00:00:00
Total prescription: 9.0 Gy in 1 fractions.	Source treatment activity: 5346.95 mCi
Dwell times are displayed for a single fraction.	Total air kerma strength: 2171.58 cGy cm ²
Plan was created: 11.10.2005 16:36:13	Total Curie seconds: 1939.87
Plan was saved: 11.10.2005 17:14:12	Total treatment time: 362.80 [s]

Applicator: Applicator1, Channel: 1, Source Model: VS Ir-192 (5mm), Treatment Strength: 21548.21 cGy cm² / h,
 Position [cm] 135.70 135.20 134.70 134.20 133.70 132.70 132.20
 Time [s] 4.6 12.3 4.1 3.9 3.4 1.9 7.7

Applicator: Applicator2, Channel: 2, Source Model: VS Ir-192 (5mm), Treatment Strength: 21548.21 cGy cm² / h,
 Position [cm] 135.70 135.20 134.70 134.20 133.70 133.20 132.70 132.20
 Time [s] 3.0 8.7 3.7 5.7 2.2 3.7 4.1 5.8

Applicator: Applicator3, Channel: 3, Source Model: VS Ir-192 (5mm), Treatment Strength: 21548.21 cGy cm² / h,
 Position [cm] 135.70 135.20 134.70 134.20 133.70 133.20 132.70
 Time [s] 10.3 6.5 6.2 4.8 3.7 7.0 9.1

Applicator: Applicator4, Channel: 4, Source Model: VS Ir-192 (5mm), Treatment Strength: 21548.21 cGy cm² / h,
 Position [cm] 135.70 135.20 134.70 134.20 133.70 133.20 132.70 132.20
 Time [s] 8.9 14.2 7.4 7.6 9.2 6.6 6.5 1.6

Applicator: Applicator5, Channel: 5, Source Model: VS Ir-192 (5mm), Treatment Strength: 21548.21 cGy cm² / h,
 Position [cm] 135.70 135.20 134.70 134.20 133.70 133.20 132.70
 Time [s] 6.5 4.8 1.2 0.5 0.1 0.4 7.2

Applicator: Applicator6, Channel: 6, Source Model: VS Ir-192 (5mm), Treatment Strength: 21548.21 cGy cm² / h,
 Position [cm] 135.70 135.20 134.70 134.20 133.70 133.20 132.70
 Time [s] 12.7 4.6 7.3 11.7 7.8 6.2 8.3

Applicator: Applicator7, Channel: 7, Source Model: VS Ir-192 (5mm), Treatment Strength: 21548.21 cGy cm² / h,
 Position [cm] 135.70 135.20 134.70 134.20 133.70 133.20 132.70
 Time [s] 22.7 2.4 4.7 4.6 4.9 5.2 7.6

Applicator: Applicator8, Channel: 8, Source Model: VS Ir-192 (5mm), Treatment Strength: 21548.21 cGy cm² / h,
 Position [cm] 135.70 135.20 134.70 134.20 133.70 133.20 132.70
 Time [s] 13.0 5.1 1.8 5.7 4.9 2.5 14.0

No seeds

No reference points

No Radiograph Information

G. Tabellen

Tabelle 1:	Unterscheidung der Manifestationsformen des Prostatakarzinoms	9
Tabelle 2:	TNM-Klassifikation der UICC und des Amerikanischen Systemsdes Prostatakarzinoms.....	12
Tabelle 3:	Altersspezifische Grenzwerte des PSA-Wertes	15
Tabelle 4:	Häufigkeitsverteilung der Patienten mit Prostatakarzinom innerhalb der 2 Therapiegruppen.....	33
Tabelle 5:	Definition der Risikogruppen für Patienten mit Prostatakarzinom.....	34
Tabelle 6:	Häufigkeitsverteilung der Antworten des Quality of Life Questionnaire -C30 Fragebogens.....	43
Tabelle 7:	Alter der Patienten mit Prostatakarzinom bei Bestrahlung	45
Tabelle 8:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der antiandrogen behandelten Patienten	45
Tabelle 9:	Häufigkeitsverteilung der 2 Therapiegruppen innerhalb der Tumorstadien bei Patienten mit Prostatakarzinom	46
Tabelle 10:	Häufigkeitsverteilung der Gleason-Scores innerhalb der Therapiegruppen	48
Tabelle 11:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Risikogruppen.....	48
Tabelle 12:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der prätherapeutisch gemessenen PSA-Werte (ng/ml)	49
Tabelle 13:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der posttherapeutisch gemessenen PSA-Werte (ng/ml)	51
Tabelle 14:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Nadirwerte nach Bestrahlung.....	53
Tabelle 15:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Nadirmonate	54
Tabelle 16:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Monate bis zum Erreichen des Rezidivs	55
Tabelle 17:	Auswertung der Fallverarbeitung der Cox-Regression bei Patienten mit Prostatakarzinom	79
Tabelle 18:	Häufigkeitsverteilung der Patienten innerhalb der Kovariatenkategorien der Cox- Regression	80
Tabelle 19:	Multivariate Analyse: Cox-Regression	81

Tabelle 20:	Häufigkeitsverteilung der Kovariatenkategorien der univariaten Varianzanalyse mit dem PSA Nadirwert als abhängige Variable.....	83
Tabelle 21:	Tests der Zwischensubjekteffekte der univariaten Varianzanalyse mit dem PSA Nadirwert als abhängige Variable	84
Tabelle 22:	Häufigkeitsverteilung innerhalb der Kovariatenkategorien der univariaten Varianzanalyse mit dem PSA Nadirmonat als abhängige Variable	85
Tabelle 23:	Tests der Zwischensubjekteffekte der univariaten Varianzanalyse mit dem PSA Nadirmonat als abhängige Variable	86
Tabelle 24:	Zeitraum zwischen der Bestrahlung bis zur Befragung der Patienten	86
Tabelle 25:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb des IPSS (International Prostate Symptom Score) - Ergebnisses.....	87
Tabelle 26:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb des Life Quality International Prostate Symptom Score (LQIPSS) - Ergebnisses.....	88
Tabelle 27:	Häufigkeitsverteilung des Alters innerhalb des International Prostate Symptom Score - Ergebnisses.....	89
Tabelle 28:	Häufigkeitsverteilung des Alters innerhalb des Life Quality International Prostate Symptom Score - Ergebnisses	89
Tabelle 29:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb des International Index of Erectile Function (IIEF) - Ergebnisses	90
Tabelle 30:	Häufigkeitsverteilung des medianen Alters der Patienten innerhalb des International Index of Erectile Function - Ergebnisses	91
Tabelle 31:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Funktionskalen	92
Tabelle 32:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Symptomskalen	94
Tabelle 33:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Lebensqualitätsskala .	95
Tabelle 34:	Übersicht der verschiedenen Definitionen von Risikogruppen für Patienten mit Prostatakarzinom	96
Tabelle 35:	Übersicht der rezidivfreien Überlebensraten der Therapiegruppen innerhalb der Kovariatenkategorien	98
Tabelle 36:	Vergleich der rezidivfreien 5-Jahres-Überlebensraten der beiden Therapieformen innerhalb der Risikogruppen bei Patienten mit Prostatakarzinom	100
Tabelle 37:	Übersicht der 5-Jahres-PSA-progressionsfreien Überlebensraten nach verschiedenen Therapien bei Patienten mit Prostatakarzinom	111

H. Abbildungen

Abbildung 1:	Wirkungsbereiche des Photoeffektes, Comptoneffektes und der Paarbildung beim Durchgang von Photonen durch Materie	22
Abbildung 2:	Phasen des Zellzyklus	23
Abbildung 3:	Aufbau eines medizinischen Elektronenlinearbeschleunigers	24
Abbildung 4:	Schematische Darstellung der Prostatabestrahlung im Afterloading-Verfahren	27
Abbildung 5:	Simulationsraum mit Simulator	35
Abbildung 6:	Beispiel eines Varian Clinac 2100 Linearbeschleunigers	36
Abbildung 7:	Nachbeobachtungszeit des gesamten Patientenkollektivs	44
Abbildung 8:	Patientenalter zum Zeitpunkt der Bestrahlung.....	45
Abbildung 3:	Häufigkeitsverteilung der 2 Therapiegruppen innerhalb der Hormonbehandelten Patienten	46
Abbildung 4:	Verteilung der 2 Therapiegruppen innerhalb der Tumorstadien.....	47
Abbildung 5:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Gleason-Scores	48
Abbildung 6:	Verteilung der 2 Therapiegruppen innerhalb der Risikogruppen für Patienten mit Prostatakarzinom	49
Abbildung 7:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der prätherapeutischen PSA-Werte (ng/ml)	50
Abbildung 8:	PSA-Verlauf (ng/ml) beider Therapieformen nach Bestrahlung der Patienten mit Prostatakarzinom.....	52
Abbildung 9:	Verteilung der beiden Therapiegruppen innerhalb der verschiedenen Nadirwerte nach Bestrahlung	53
Abbildung 10:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Nadirmonate	54
Abbildung 11:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen bei Patienten mit und ohne Rezidiv nach Bestrahlung	55
Abbildung 12:	Zeit bis zum Erreichen des Rezidivs (Monate) für beide Therapiegruppen	56
Abbildung 13:	Rezidivfreies Überleben in Abhängigkeit der Therapiegruppe	57
Abbildung 14:	Rezidivfreies Überleben der hormonbehandelten Patienten in Abhängigkeit der Therapiegruppen	58
Abbildung 15:	Rezidivfreies Überleben der nicht adjuvant hormonbehandelten Patienten in Abhängigkeit der Therapiegruppen.....	59

Abbildung 16:	Rezidivfreies Überleben im T1-Stadium in Abhängigkeit der beiden Therapiegruppen	60
Abbildung 17:	Rezidivfreies Überleben im T2-Stadium in Abhängigkeit der Therapiegruppen	61
Abbildung 18:	Rezidivfreies Überleben im T3-Stadium in Abhängigkeit der beiden Therapiegruppen	62
Abbildung 19:	Rezidivfreies Überleben für Patienten mit einem Gleason-Score ≤ 6 in Abhängigkeit der Therapiegruppen.....	63
Abbildung 20:	Rezidivfreies Überleben der Patienten mit einem Gleason-Score von 7-10 in Abhängigkeit der Therapiegruppen.....	64
Abbildung 21:	Rezidivfreies Überleben der Patienten mit prätherapeutischen PSA-Werten ≤ 10 ng/ml in Abhängigkeit der Therapiegruppen	65
Abbildung 22:	Rezidivfreies Überleben der Patienten mit prätherapeutischen PSA-Werten zwischen 10,01 und 20 ng/ml in Abhängigkeit der Therapiegruppen	66
Abbildung 23:	Rezidivfreies Überleben der Patienten mit prätherapeutischen PSA-Werten $\geq 20,01$ ng/ml in Abhängigkeit der Therapiegruppen	67
Abbildung 24:	Rezidivfreies Überleben der Patienten mit geringem Risikoprofil in Abhängigkeit der Therapiegruppen.....	68
Abbildung 25:	Rezidivfreies Überleben der Patienten mit intermediärem Risikoprofil in Abhängigkeit der Therapiegruppen.....	69
Abbildung 26:	Rezidivfreies Überleben der Patienten mit hohem Risikoprofil in Abhängigkeit der Therapiegruppen	70
Abbildung 27:	Rezidivfreies Überleben der Patienten mit und ohne Hormonbehandlung.....	71
Abbildung 28:	Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit des T-Stadiums.....	72
Abbildung 29:	Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Gleason-Score ...	73
Abbildung 30:	Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den prätherapeutisch gemessenen PSA-Werten.....	74
Abbildung 31:	Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den Risikogruppen.. ..	76
Abbildung 32:	Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit von den PSA-Nadirwerten nach Bestrahlung.....	77
Abbildung 33:	Rezidivfreies Überleben der Patienten in Abhängigkeit vom Nadirmonat.....	78

Abbildung 34:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der International Prostate Symptom Score - Ergebnisse	87
Abbildung 35:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der International Prostate Symptom Score -Ergebnisse	88
Abbildung 36:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der International Index of Erectile Function - Ergebnisse	90
Abbildung 37:	: Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Funktionsskala „Emotionaler Zustand	92
Abbildung 38:	Häufigkeitsverteilung der Therapiegruppen innerhalb der Funktionsskala „Wahrnehmung“	93

I. Literaturverzeichnis

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JCJM, Kaasa S, Klee MC, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw KCA, Sullivan M, Takeda F The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-376

Aaronson NK. Quality of Life Assessment in Clinical Trials: Methodologic Issues. *Control Clin Trials* 1989; 10: 195-208

Ablin RJ. A retrospective and prospective overview of prostate-specific antigen. *J Cancer Res Clin Oncol* 1997. 123: 583-594

Adolphs HD: Screening-Diagnostik und Ausschlussdiagnostik urologischer Tumoren. Prostatakarzinom-rektale Palpation mit hoher Sensitivität. *Therapiewoche* 41 1991; 12: 735-740

Akakura K, Isaka S, Akimoto S. Long term results of a randomized trial for the treatment of Stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomie versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities. *Urology* 1999; 54: 313-318

Altwein JE, Mohandessi B. Prostata- und Samenblasentumoren. In: *Praxis der Urologie*. Stuttgart-New York: Thieme Verlag, 2003; 174

Altwein JE. Prostatakarzinom Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren. In: Rübber H, Hrsg. *Uroonkologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2001; 3: 178, 301-322

Altwein JE. Prostatakarzinom. Epidemiologie, Ätiologie, Pathologie, Diagnostik, prognostische Faktoren. In: Rübber H, Hrsg. *Uroonkologie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1997; 2: 233-264, 296-334

Altwein JE. Therapie des virginellen metastasierten Prostatakarzinoms. In: Hölper B, Rübber H, Hrsg. *Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik*, Berlin: Springer-Verlag, 1998: 123-139

Anderson PR, Hanlon AL, Movsas B, Hanks GE. Prostate cancer patient subsets showing improved bNED control with adjuvant androgen deprivation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 1025-1030

Aref I, Eapen L, Agboola O, Cross P. The relationship between biochemical failure and time to nadir in patients treated with external beam therapy for T1-T3 prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 1998; 48: 203-207

Aus G, Hugoddon J. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995; 154: 460-465

Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, Glass TA, Kawachi I. The association of treatment-related symptoms with quality-of-life outcomes for localized prostate carcinoma patients. *Cancer* 2002; 94: 862-871

Bagshaw MA, Cox RS, Ramback JE. Radiation therapy for localized prostate cancer: Justification by long-term follow-up. *Urol Clin North Am* 1990; 17: 787-802

Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR. Status of radiation therapy of prostate cancer at Stanford University. *Monogr Natl Cancer Inst* 1988;7: 47-60

Bagshaw MA, Kaplan ID. Cox radiation therapy for localized disease. *Int J Cancer Suppl* 71 1993; 939-952

Bangma CH. Reihenuntersuchungen zur Entdeckung von Prostatakarzinomen. In: *Der Urologe A*. Berlin, Heidelberg: Springer, 2000; 39: 334-340

Baquet CR, Horm JW, Gibbs T, Greenwald P. Socioeconomic factors and cancer incidence among blacks and whites. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 551-557

Bartels H, Brüggeboes B, Glaser F. Prostatakarzinom. Verbesserte Früherkennung mit ultraschallgezielter Biopsie. *Dtsch Ärztebl* 89 1992; 11: 906-912

Bastide C, Kuefer R, Loeffler M, de Petriconi R, Gschwend J, Hautmann R. The role of radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer and a prostate-specific antigen level >20 ng/ml. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 3: 239-244

- Beard CJ, Lamb C, Buswell L. Radiation-associated morbidity in patients undergoing small-field external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1999; 41: 257–262
- Beckendorf V, Hay M, Rozan R. Changes in sexual function after radiotherapy treatment of prostate cancer. *Br J Urol* 1996; 77: 118-123
- Beduschi M, Oesterling J. Prostate specific antigen density. *Urol Clin North AM* 1997; 24: 323-332
- Benson M, Whang I, Olsson C. Use of prostate specific antigen density to enhance predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol* 1992; 147: 817
- Betz J, Hentschel S, Hundsdörfer G, Kaatsch P, Katalinic A, Lehnert M, Schön D, Stegmaier C, Ziegler H. Prozentualer Anteil der Krebsformen, Krebsneuerkrankungen und Krebssterbefälle in Deutschland. *Prostata Krebs in Deutschland. Institut. Saarbrücken* 2004; 4: 9-11, 64-67
- Bezzi M, Kressel HY, Allen KS, Schiebler ML, Altman HG, Wein AJ, Pollack HM. Prostatic carcinoma : staging with MR imaging at 1,5 T. *Radiology* 1988; 169: 339
- Bichler KH. Prostatakarzinom. *Programmierte Medizin für die individuelle ärztliche Fortbildung. Programmed Verlag Frankfurt*, 1993; 18: 16-31
- Blank LE, Gonzalez Gonzalez D, de Reijke TM, Dabhoiwala NF, Koedooder K. Brachytherapy with transperineal (125)Iodine seeds for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 307-313
- Blasko JC, Grimm PD, Radge H. Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol* 1993; 3: 240-249
- Blasko JC, Grimm PD, Sylvester JE. Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 839-850
- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with

locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103-106

Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295–300

Borghede G, Hedelin H, Holmang S. Combined treatment with temporary short-term high dose rate iridium-129 brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radioth Oncol* 1997; 44: 237-250

Bravo MP, Castellanos E, del-Rey-Calero J. Dietary factors and prostatic cancer. *Urol Int* 1991; 46: 163-166

Brawer MK. How to use PSA in the early detection or screening for prostatic carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 148–164

Breul J, Paul R, Hammerer P, Schultze-Seemann W. Biological activity of Atrasentan in Patients with hormone-refractory prostate cancer after initial placebo therapy in randomised trial setting. *Urologe* 2003; 42

Breul J, Zimmermann F, Dettmar P, Paul R. Prostatakarzinom. *Manual Urogenitale Tumoren* 2003; 1-34

Bullinger M. Methoden zur Lebensqualitätsbewertung in der Onkologie. In: Schmoll H J, Höfken K, Possinger K, Hrgs. *Kompandium internistische Onkologie*. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 1996; 1339-1351

Carter HB, Pearson JD, Metter EJ. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama* 1992; 267: 2215-2220

Catalona W, Ritchie JP, Ahmann FR. Comparison of digital rectal examination in serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6630 men. *J Urol* 1994; 151: 1283–1290

Catalona WJ, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993; 150: 905–907

Catalona WJ, Richie JP, De Kernion JB, Ahmann FR, Ratliff TL, Dalkin BL, Kavoussi LR, MacFarlane MT, Southwick PC. Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer : receiver operating characteristic curves. *J Urol* 1994; 152: 2031–2036

Catalona WJ, Smith DS, Wolfert R, Wang TJ, Rittenhouse H, Ratlife TL, Nadler RB. Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 274: 1214

Catalona WJ, Smith DS. 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1837-1849

Catalona WJ. Sreening for prostate cancer. Early sreening is importing despite lack of data from trials. *BMJ* 1997; 315: 187

Catalona WJ. Sreening for prostate cancer. *Lancet* 1994; 343: 1437

Chen CT, Valicenti RK, Lu J. Does hormonal therapy influence sexual function in men receiving 3D conformal radiation therapy for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 591

Cheng L, Shan A, Cheville JC, Qian J, Bostwick DG. Atypical adenomatous hyperplasia of the prostate: a premalignant lesion? *Cancer Res* 1998; 58: 389-391

Chybrowski F, Larson-Keller JJ, Gergstrahl EJ. Predicting radionuclid bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: Prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1991; 145: 313

Cockett AT, Aso Y, Denis L, Murphy G, Khoury S, Abrams P, Barry M, Carlton GE, Fitzpatrick J, Gibbons R, Griffiths K, Hald T, Holtgrewe L, Jardin A, McConnell J, Mebust W. Empfehlungen des "International Consensus Committees". Patronized by WHO 1994; 649-660

Cooper EH WP, Purves D. Bone alkaline phosphatase and prostate specific antigen in the monitoring of prostate cancer. *Prostate* 1994; 25: 236-242

Corn BW, Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Lee WR, Coia LR. Conformal treatment of prostate cancer with improved targeting: superior prostate-specific antigen response compared to standard treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 325-330

Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA, Holladay CT. The PSA nadir that indicates potential cure after radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 1997;49: 322-326

Crook JM, Choan E, Perry GA, Robertson S, Esche BA. Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: implications for patterns of failure and definition of cure. *Urology* 1998; 51: 566-572

D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I. Equivalent 5-year bNED in select prostate cancer patients managed with surgery or radiation therapy despite exclusion of the seminal vesicles from CTV. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997b; 39: 335-340

D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969-974

D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, Beard CJ, Renshaw AA, Kantoff PW. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000; 284: 1280-1283

D'Amico AV, Whittington R, Kaplan I, Beard C, Jiroutek M, Malkowicz SB, Wein A, Coleman CN. Equivalent biochemical failure-free survival after external beam radiation therapy or radical prostatectomy in patients with a pretreatment PSA of > 4–20 ng/ml. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997a; 37: 1053–1058

Davis-Johns T, Reddy C, Kupelian P. Localized prostate cancer treated with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 170

Deger S, Boehmer D, Türk I, Roigas J, Wernecke KD, Wiegel T, Hinkelbein W, Dinges S, Budach V, Loening SA. High dose rate brachytherapy of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2002; 41: 420-426

- Deliveliotis C, Alivizatos G, Stavropoulos NJ, Makrychoritis K, Koutsokalis G, Kiriakakis Z, Kostakopoulos A, Dimopoulos C. Influence of digital examination, cystoscopy, transrectal ultrasonography and needle biopsy on the concentration of prostate-specific antigen. *Urol Int* 1994; 53: 186-190
- Demanis D, Rodriguez R, 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; 61: 1306-1316
- Denis LJ, Murphy GP, Schröder FH. Report on the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer. *Cancer* 1995; 75: 1187–1207
- Deutsche Gesellschaft für Urologie, 1998: Therapie des Prostatakarzinoms. <http://www.awmf-online.de>, Register Nr. 043/022 (Zugriffsdatum: 11.02.2006)
- Dhom G. Pathologie des Prostata-Carcinoms. *Verh Dtsch Ges Urol* 1981; 32: 9-16
- Dinges S, Deger S, Kodwig S, Boehmer D, Schorr D, Wiegel T, Loening SA, Dietel M, Hinkelbein W, Budach V. High-dose rate interstitial with external beam irradiation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 1998; 48: 197-202
- Djavan B, Judd WM, Zlotta A, Remzi M, Ravery V. PSA Progression Following Radical Prostatectomy and Radiation Therapy: New Standards in the New Millenium. *Eur Urol* 2003; 43: 12-27
- Dundas GS, Porter AT, Venner PM. Prostate-specific antigen. Monitoring the response of carcinoma of the prostate to radiotherapy with a new tumor marker. *Cancer* 1990; 66: 45–48
- Egawa S, Shimura S, Irie A, Kitano M, Nishiguchi I, Kuwao S, Hayakawa K, Baba S. Toxicity and health-related quality of life during and after high dose rate brachytherapy followed by external beam radiotherapy for prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2001; 31: 541-547
- Ernster VL, Winkelstein W, Selvin S, Brown SM, Sacks ST, Austin DF, Mandel SA, Bertolli TA. Race, socioeconomic status, and prostatic cancer. *Cancer Treat Rep* 1977; 61: 187-191
- Eulau SM, Van Hollebeke L, Cavanagh W. High dose rate iridium 192 brachytherapy in localizes prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 149

Fair WR, Cookson MS, Stroumbakis N. The indications, rationals, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan Kettering Cancer Center results. *Urology* 1997, 49: 46–55

Fontaine E, Mouelli SB, Thomas L, Otmezguine Y, Beurton D. Urinary continence after salvage radiation therapy following radical prostatectomy, assessed by a self-administered questionnaire: a prospective study. *BJU International* 2004; 94: 521-523

Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF. Does radical prostatectomy in the presence of positive pelvic lymph nodes enhance survival? *World J Urol* 1994; 12: 308-312

Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, McLaughlin PW, Strawderman MS, Grijalva KH, Kish KE, Lichter AS. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38: 311-317

Galalae RM, Kovács G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B. Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 81-90

Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, Eulau S, Gustafson G, Gribble M, Kovacs G. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 1048-55

Gervasi LA, Mata JD. Easley Prognostic significance of lymph node metastasis in prostate cancer. *J Urol* 1989; 142: 332–336

Gibbons RP, Correa RJ, Brannen GE. Total prostatectomy for localized prostatic cancer. *J Urol* 1984; 131: 73-76

Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 1158-1164

Gleason DF. Histologic grade, clinical stage and patient age in prostate cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1988; 7: 15–18

Gronberg H, Damber JE. Total food consumption and body mass index in relation to prostate cancer risk: A case-control study in Sweden with prospectly collected exposure data. *J Urol* 1996; 155: 969–974

Guinan P, Bush I, Ray V, Vieth R, Rao R, Bhatti R. The accuracy of the rectal examination in the diagnosis of prostate carcinoma. *N Engl J Med* 1980; 303: 499-503

Hammerer P, Graefen M, Steuber T, Huland H. Chemoprävention des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 2000; 39: 304-308

Hanks GE, Asbell S, Krall JM, Perez CA, Doggett S, Rubin P, Sause W, Pilepich MV. Outcome for lymph-node dissection negative T-1b, T-2 (A-2,B) prostate cancer treated with external beam radiation therapy in RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1099–1103

Hanks GE, Hanlon AL, Epstein B, Horwitz EM. Dose response in prostate cancer with 8-12 years' follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 427-435

Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE. Conformal external beam treatment of prostate cancer. *Urology* 1997; 50: 87-92

Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL. Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: Long-term hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 28: 39–45

Hanks GE, Krall JM, Martz KL. The outcome of treatment of 313 patients with T-1 (UICC) prostate cancer treated with external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987; 14: 243–248

Hanks GE, Martz JH, Diamond JJ. The effect of dose on local control of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1299–1305

Hanks GE, Sandler HM, Dunn RL, McLaughlin PW, Hayman JA, Sullivan MA, Taylor JM. Overall survival after prostate-specific-antigen-detected recurrence following conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 629-633

Harms V. Analyse von Überlebenszeiten. In: Harms V, Hrsg. Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Kiel: Harms Verlag, 1998: 216-221

Hautmann R, Huland H. Urologische Diagnostik. In: Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1997: 65-66 und 238-248

Helgason AR, Fredrikson M, Adolfsson J. Decreased sexual capacity after external beam radiation therapy for prostate cancer impairs quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 33-39

Helpap B, Böcking G, Dhom P, Faul H, Kastendieck W, Leistenschneider H, Müller A. Klassifikation, Histologisches Grading sowie Regressionsgrading des Prostatakarzinoms. *Urologe A* 1985; 24: 156-159

Helpap B, Rübben H. Prostatakarzinom: Pathologie, Praxis und Klinik. Berlin Heidelberg: Springer Verlag, 1998: 7-20

Helpap B, Weissbach L. Retrospektive Untersuchungen über Behandlung und Verlauf des Prostatakarzinoms auf der Basis eines histologisch-zytologischen Gradings. *Verh Dtsch Pathol* 1984; 68: 376

Heshmat MY, Kaul L, Kovi J, Jackson MA, Jackson AG, Jones GW, Edson M, Enterline JP, Worrell RG, Perry SL. Nutrition and prostate cancer: a case-control study. *Prostate* 1985; 6: 7-17

Hinkelbein W, Kneschaurek P, Kovacs G, Miller K, Molls M, Müller R-P, Wannenmacher M, Weißbach L, Wiegel T, Wirth M. Interstielle Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Dtsch Ärztebl* 2000; 97: 920-926

Hofmann T, Gaensheimer S, Buchner A, Rohloff R, Schilling A. An unrandomized prospective comparison of urinary continence, bowel symptoms and the need for further procedures in patients with and with no adjuvant radiation after radical prostatectomy. *BJU International* 2003; 92: 360-364

Höhl W. Prostata-Biopsie - Wie, wann und wie oft? *Onkologie* 2000; 23: 1-28

Hölzel D. Prostatakarzinom - Ist die Früherkennung in einer Sackgasse? Dtsch Ärztebl 1995; 92: 1353-1363

Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Hanks GE, Zietman AL. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. J Urol 2005; 173: 797-802

Horwitz EM, Vicini FA, Ziaja EL, Dmurchowski CF, Stromberg JS, Martinez AA. The correlation between the ASTRO Consensus Panel definition of biochemical failure and clinical outcome for patients with prostate cancer treated with external beam irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 267-272

Hricak H. The prostate gland. MRI of the pelvis. Deutscher Ärzte Verlag 1991; 249-255

Hugosson GJ. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. J Urol 1995; 154: 460-465

Huland H. Therapieoptionen für das frühe Prostatakarzinom. Dtsch Ärztebl 2000; 33: 2163-2167

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

Incrocci L, Slob MK, Levendag PC. Sexual (Dys)funktion after radiotherapy for prostate cancer: a review. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002a; 3: 681-693

Isaka S, Shimazaki J, Akimoto S. A prospective randomized trial for treating stages B2 and C prostate cancer: radical surgery or irradiation with neoadjuvant endocrine therapy. Jpn J Clin Oncol 1994; 24: 218-223

Jemal A, Murray T, Ward E. Cancer Statistics, 2005. CA Cancer J Clin 2005; 55:10-30

Jensen-Hjermstad M, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/Retest Study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. J Clin Oncol 1995; 13: 1249-1254

Johnson DJ, Casey L, Noriega B. A pilot study of patient quality of life during radiation therapy treatment. *Qual Life Res* 1994; 3: 267-272

Jonler M, Nielsen OS, Wolf H. Urinary symptoms, potency, and quality of life in patients with localized prostate cancer followed up with deferred treatment. *Urology* 1998; 52: 1055-62

Jurincic-Winkler CD, Klippel KF. Das Prostatakarzinom - eine Übersicht. *Uroscop* 1991; 7,1: 5-12

Kastendieck H. Morphology of prostate carcinoma in biopsies and total prostatectomies. Relevance of biopsy findings. *Pathologie* 1980; 2: 31-43

Kaul L, Hehmat MY, Kovi J. The role of diet in prostate cancer. *Nutr Cancer* 1987; 9: 123-128

Kestin L, Martinez A, Stromberg S, Edmundson G, Gustafson G, Brabbins D, Chen P, Vicini F. 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

Kestin LL, Vicini FA, Ziaja EL, Stromberg JS, Frazier RC, Martinez AA. Defining biochemical cure for prostate carcinoma patients treated with external beam radiation therapy. *Cancer* 1999; 86: 1557-1566

Keyser D, Kupelian PA, Zippe CD. Stage T1-2 prostate cancer with pretreatment prostate-specific antigen level ≤ 10 ng/ml: radiation therapy or surgery? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 38: 723-729

Khuntia D, Reddy CA, Mahadevan A, Klein EA, Kupelian PA. Recurrence-free survival rates after external-beam radiotherapy for patients with clinical T1-T3 prostate carcinoma in the prostate-specific antigen era: what should we expect? *Cancer* 2004; 100: 1283-1292

Kiebert GM, Curran D, Aaronson NK. Quality of life as an endpoint in EORTC clinical trials. *Stat Med* 1998; 17: 561-569

Kleer E, Oesterling JE. PSA and staging of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 695-705

Klobeck HG, Combriato G, Schulz P. Genomic sequence of human prostate-specific antigen (PSA). *Nucleic Acids Res* 1989; 25: 3981

Knocke-Abulesz TH. Aktuelle Entwicklung in der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms: HDR-Brachytherapie. *J Urol Urogynäkol* 2004; 2: 18-21

Köppen U, Wallner K. Prostatakarzinom: Alternativen zur radikalen Operation. Stuttgart: Schattauer, 2004: 76

Kovács G, Galalae R, Loch T, Bertermann H, Kohr P, Schneider R, Kimming B. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy in nodal negative prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 87-88

Kovács G, Galalae R, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Bertermann H, Nürnberg N, Kohr P, Kimming B. Treatment Outcome Following High Dose Rate Brachytherapy and External Beam Radiation in Localized Prostate Cancer - The Kiel Experience. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol* 2000/01; 343-346

Krebs in Deutschland. Häufigkeiten und Trends, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. 5. überarbeitete, aktualisierte Ausgabe Saarbrücken, 2006

Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. Potential benefit of improved local tumor control in patients with prostatic carcinoma. *Cancer* 1995; 75: 2373-2382

Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Suh J, Macklis R, Klein E. External beam radiotherapy versus radical prostatectomy for clinical stage T1-2 prostate cancer: therapeutic implications of stratification by pretreatment PSA levels and biopsy Gleason scores. *Cancer J Sci Am* 1997; 3: 78-87

Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2276-3385

Kupelian PA, Mohan DS, Lyons JA. Higher than standard radiation doses (72 Gy) with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46: 567-574

Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 25–33

Kurth KH, Rübber H. Prostata. In: Altwein JE, Rübber H, Hrsg. *Urologie*. Stuttgart: Enke Verlag, 1991: 218-243

Landmann C, Rutishauer G, Hünig R. Significance of PSA for follow-up of prostate cancer treated with definitive radiation therapy. 5th International Meeting on Progress in Radiooncology ICRO/ÖGRO 1995; 5: 105–110

Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 614-623

Lilja H, Christensson A, Dahlen U. Prostate-specific antigen in serum occurs predominantly in complex with alpha 1- antichymotrypsin. *Clin Chem* 1991; 37: 1618

Ling D, Lee JKT, Heiken JP, Balfe DM, Glazer HS, McClennan BL. Prostate carcinoma and benign prostatic hyperplasia: inability of MR imaging to distinguish between the two diseases. *Radiology* 1986; 158: 103

Littrup PJ, Kane RA, Mettlin CJ. Cost-effective prostate cancer detection. Reduction of low-yield biopsies. *Cancer* 1994; 74: 3146

Litwin MD, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, Brook RH. Quality of life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 1995; 273: 129–135

Luboldt HJ, Swoboda A, Borgermann C, Fornara P, Rübber H. Clinical usefulness of free PSA in early detection of prostate cancer. *Onkologie* 2001; 24: 33-37

Luderer AA, Chen YT, Soriano TF. Measurement of the proportion of free to total prostate specific antigen improves diagnostic performance of prostate specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen. *Urology* 1995; 46: 187

Martin T, Hey-Koch S, Strassmann G, Kolotas C, Baltas D, Rogge B, Röddiger S, Vogt HG, Heyd R, Dannenberg T, Kurek R, Tunn U, Zamboglou N. 3D interstitial HDR brachytherapy combined with 3D external beam radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer. *Strahlenther und Onkol* 2000; 176: 361-367

Martinez A, Galalae R, Gonzalez J, Mitchell C, Gustafson G, Kovacs G. No apparent benefit at 5 years from a course of neoadjuvant/concurrent androgen deprivation for patients with prostate cancer treated with a high total radiation dose. *J Urol* 2003; 170: 2296-2301

Martinez A, Gonzalez J, Spencer W, Gustafson G, Kestin L, Kearney D, Vicini FA. Conformal high dose rate brachytherapy improves biochemical control and cause specific survival in patients with prostate cancer and poor prognostic factors. *J Urol* 2003; 169: 974-979

Martinez AA, Gustafson G, Gonzalez J, Armour E, Mitchell C, Edmundson G, Spencer W, Stromberg J, Huang R, Vicini F. Dose escalation using conformal high-dose-rate brachytherapy improves outcome in unfavorable prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 316-327

McNeal JE. The zonal anatomy of the prostate. *Prostate* 1981; 2: 35-39

Meister B., 2004: Zellehre. <http://www.dr-menges.de/nhl&zelle.html> (Zugriffsdatum: 10.01.2007)

Merrick GS, Butler WM, Lief JH. Efficacy of sildenafil citrate in prostate brachytherapy patients with erectile dysfunction. *Urology* 1999; 53: 1112-1116

Messer PM, Schneider E, Blumstein NM, Gottfried HW. Radikaloperation oder Strahlentherapie? Stand der modernen Strahlentherapie bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. *Kliniker* 2004; 33: 142-146

Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, Montie JE, Pimentel H, Sandler HM, McLaughlin WP, Wei JT. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2772-2780

Millin T. Retropubic prostatectomy. A new extravesical technique. Report on 20 cases. *Lancet* 1945; 2: 693-696

Morris J, Goddard M. Economic Evaluation and Quality of Life Assessment in Cancer Clinical Trials: The Chart Trial. *Eur J Cancer* 1993a; 29: 766-770

Nachtigall D. *Physikalische Grundlagen für Dosimetrie und Strahlenschutz*. Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 1970; 82-83

Oesterling J E, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW, Bruzek DJ, Rock RC, Brendler CB, Walsh PC. Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 1988; 139: 766-772

Oesterling JE, Chute CG, Jacobsen SJ. Longitudinal changes in serum PSA (PSA density) in a community-based cohort for men. *J Urol A* 1993b; 149: 412

Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993c; 269: 57-60

Oesterling JE, Rice DC, Glenski WJ, Bergstralh EJ. The effect of cystoscopy, prostate biopsy and transurethral resection of prostate on serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1993a; 42: 276-282

Oh J, Colberg J., Ornstein DK, Johnson ET, Chan D, Virgo KS, Johnson FE. Current followup strategies after radical prostatectomy: a survey of American Urological Association urologists. *J Urol* 1999; 161: 520-523

Oremek GM, Seiffert UB. Physical activity releases prostate-specific antigen (PSA) from the prostate gland into blood and increases serum PSA concentrations. *Clin Chem* 1996; 42: 691-695

Paiss T, Herkommer K, Chab A. Das familiäre Prostatakarzinom in Deutschland. *Urologe A* 2002; 41: 38

Pannek J, Brands FH. Zusätzliche Hilfen bei der Erkennung von Prostatakarzinomen? PSA-Prostatavolumenkoeffizient, PSA-Verdopplungszeit, altersabhängige PSA- Referenzwerte und PSA im Urin. *Urologe A* 2000; 39: 324-329

Pannek J, Partin AW. Prostate specific antigen: What's new in 1997. *Oncology* 1997; 9: 1273-1278

Partin AW, Catalona WJ, Southwick PC. Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: influence of total PSA, prostate volume, and age. *Urology* 1996a; 48: 55-61

Partin AW, Criley SR, Subong ENP. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol* 1996b; 155: 1336-1339

Paul R, Breul J, Hartung R. Sensitivität, Spezifität und positiver Vorhersagewert von PSA, PSA-Density, digital rektaler Untersuchung und transrektalem Ultraschall zur Früherkennung des Prostatakarzinoms. *Aktuelle Urol* 1995; 26: 164-169

Penson DF, Feng Z, Kuniyuki A, McClerran D, Albertsen PC, Deapen D, Gilliland F, Hoffman R, Stephenson RA, Potosky AL, Stanford JL. General quality of life 2 years following treatment for prostate cancer: what influences outcomes? Results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1147-1154

Perez CA, Hanks GE, Leibel SA. Localized cancer of the prostate. Review of management with external beam radiation therapy. *Cancer* 1993; 72: 3156-3173

Perez CA, Michalski JM, Purdy JA, Wasserman TH, Williams K, Lockett MA. Three-dimensional conformal therapy or standard irradiation in localized carcinoma of prostate: preliminary results of a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 629-637

Pickles T, Duncan GG, Kim-sing C, McKenzie MR, Morris WJ. PSA relapse definitions--the Vancouver Rules show superior predictive power. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 699-700

Pierce LJ, Whittington R, Hanno PM, English W, Wein AJ, Goodman RL. Pharmacologic erection with intracavernosal injection form en with sexual dysfunction following irradiation: A preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21: 1311-1314

Pilepich MV, Asbell SO, Krall JM, Baerwald WH, Sause WT, Rubin P, Emami BN, Pidcock GM. Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity in carcinoma of the prostate –Analysis of RTOG study 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987a; 13: 1007–1012

Pilepich MV, Bagshaw MA, Asbell SO, Hanks GE, Krall JM, Emami BN, Bard RH. A ten year follow-up of 682 patients treated for prostate cancer with radiation therapy in the united states. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987b; 13: 499–505

Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU, Grignon D. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1013-1021

Pilepich MV, Krall JM, Ai SM, John MJ, Doggett RLS, Sause WT, Lawton CA, Abrams RA, Rotman M, Rubin P, Shipley WU, Grignon D, Caplan R, Cox JD, Soloway MD. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45: 616–623

Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243-1252

Pinover WH, Hanlon AL, Horwitz EM, Hanks GE. Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA \leq 10 ng/mL prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 649-654

Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, Stanford JL, Stephenson RA, Penson DF, Harlan LC. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1358-1367

Potosky AL, Legler J, Albertsen PC, Stanford JL, Gilliland FD, Hamilton AS, Eley JW, Stephenson RA, Harlan LC. Health outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1582-1592

Radge H, Blasko CB, Grimm PD. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. *Sem Surg Oncol* 1997; 13: 438-443

Recker F. Prostata spezifisches Antigen in der individuellen Krebsvorsorge und im Therapieverlauf. *Therapeutische Umschau* 2006; 63: 135-141

Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, deKernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993; 42: 365

Rifkin MD. Prostate cancer: the diagnostic dilemma and the place of imaging in detection and staging. *World J Urol* 1998; 16: 76-80

Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904-1911

Robert M, Gibbs BF, Jacobson E, Gagnon C. Characterization of prostate-specific antigen proteolytic activity on its major physiological substrate, the sperm motility inhibitor precursor / semenogelin I. *Biochemistry* 1997; 36: 3811-3819

Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 1063

Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky J, Peña BM. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J of Impotence Res* 1999; 11: 319-326

Ross RK, Paganini-Hill A, Henderson BE. The etiology of prostate cancer: what does the epidemiology suggest? *Prostate* 1983; 4: 333-344

Sandhu AS, Zelefsky MJ, Lee HJ, Lombardi D, Fuks Z, Leibel SA. Long-term urinary toxicity after 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer in patients with prior history of transurethral resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 643-647

Schmid HP, Altwein JE, Faul P, Wirth M. Screening und Früherkennung des Prostatakarzinoms. Zwischen Szylla und Charybdis. Dtsch Ärztebl 1999;12: 772-777

Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, Kupelian PA. Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma. J Urol 2003; 169: 1594-1595

Schover LR. Sexual rehabilitation after treatment for prostate cancer. Cancer 1993; 71: 1024-1030

Schroeder FH, Bangma CH. The European randomized study of screening for prostate Cancer (ERSPC). Br J Urol 1997; 79: 68-71

Schultheiss TE, Hanks GE, Hunt MA, Lee WR. Incidence of and factors related to late complications in conformal and conventional radiation treatment of cancer of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 32: 643-649

Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 37: 3

Seday MA, Kaplan J, Bennett CL, Kuzel T, Sartor O. Low literacy, but not race, predicts presence of metastatic prostate cancer (PCA) at initial presentation in the VA medical system. Proceedings of ASCO 1997; 16: 314

Shearer RJ. Prostatic specific antigen. Br J Urol 1991; 67: 1-5

Shipley WU, Prout GR Jr, Coachman NM, McManus PL, Healey EA, Althausen AF, Heney NM, Parkhurst EC, Young HH 2nd, Shipley JW. Radiation therapy for localized prostate carcinoma: experience at the Massachusetts General Hospital (1973-1981). NCI Monogr 1988; 7: 67-73

Shipley WU, Thames HD, Sandler HM. Radiation therapie for clinically lokalized prostate cancer: a multiinstitutional pooled analysis. JAMA 1999; 281: 1598-1604

Shyan MR. Methodological Note: Analyzing Signs for Recognition & Feature. Saliency 1991

Stanford JL, Wicklund KG, Blumenstein BA, Brawer MK. The changing epidemiology of prostate cancer in the Seattle-Puget sound region, 1974-1993. J Urol 1995; 153: 504

Stenzl A. Current and future strategies for preventing and managing erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol* 2004;30 : 351-352

Storey MR, Landgren RC, Cottone JL, Stallings JW, Logan CW, Fraiser LP, Ross CS, Kock RJ, Berkley LW, Hauer-Jensen M. Transperineal 125iodine implantation for treatment of clinically localized prostate cancer: 5-year tumor control and morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 43: 565-570

Strnad V. Prostatakarzinom. 5-Jahres-Ergebnisse nach Prostatektomie oder Strahlentherapie. *Strahlenther Onkol* 2005; 181: 139

Stuschke M, Budach V, Böhmer D. Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. *Dtsch Ärztebl* 2004; 40: 2690-2694

Sylvester J, Blasko MD, Grimm DO, Meier MD, Judith A, Malmgren Ph.D. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and Brachytherapy for localized prostate cancer: the Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 4: 944-952

Taylor JD, Holmes TM, Swanson GM. Descriptive epidemiology of prostate cancer in metropolitan Detroit. *Cancer* 1994; 73: 1704-1707

Taylor WF, Fontana RS, Uhlenhopp MA, Davis CS. Some results of screening for early lung cancer. *Cancer* 1981; 47: 1114-1120

Tchetgen MB, Song JT, Strawderman M, Jacobsen SJ, Oesterling JE. Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration. *Urology* 1996; 47: 511

Teshima T, Hanlon AM, Hanks GE. Pretreatment prostate-specific antigen values in patients with prostate cancer: 1989 Patterns of Care Study Progress Survey. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 809-814

Thames H, Kuban D, Levy L, Horwitz EM, Kupelian P, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. Comparison of alternative biochemical failure definitions based on clinical outcome in 4839 prostate cancer patients treated by external beam radiotherapy between 1986 and 1995. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 929-943

Tulinius H. Epidemiology of prostate cancer. *Rec Res* 1977; 60: 3–13

Tunn UW, 2006: Hormonal Therapy & Prostate Cancer: New Uses for an Old Treatment - Update on Intermittent Hormonal Therapy. <http://webcasts.prous.com/aua2006> (Zugriffsdatum: 20.11.2006)

Vaiday A, Tiguert R, Gheiler EL, Soloway MS. The role of radical prostatectomy in patients with a serum PSA of 20 or greater. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2000; 3: 192

Valicenti RK, Bissonette EA, Chen C, Theodorescu D. Longitudinal comparison of sexual function after 3-dimensional conformal radiation therapy or prostate brachytherapy. *J Urol* 2002; 168: 2499-2504

Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Strup SE, Mulholland SG, Dicker AP, Petersen RO, Newschaffer CJ. The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: A matched pair analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 45: 53-58

Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, De Visscher L, Wese FX, Scaillet P. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *J Urol* 1998; 159: 164-166

Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. The correlation of serial prostate specific antigen measurements with clinical outcome after external beam radiation therapy of patients for prostate carcinoma. *Cancer* 2001; 91: 1063-1065

Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. The importance of adequate follow-up in defining treatment success after external beam irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 145: 553-561

Vicini FA, Kestin LL, Martinez AA. Use of conformal highdose rate brachytherapy for management of patients with prostate cancer: optimizing dose escalation. *Tech Urol* 2000; 6: 135-145

Walsh PC, Lepor H, Egglestone JC. Radical Prostatectomy with preservation of sexual funktion: Anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4: 473-485

- Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP. Purification of a prostate specific antigen. *Invest Urol* 1997; 17: 159
- Wannenmacher M, Debus J, Wenz F. *Strahlentherapie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2006: 70-79
- Waterbor JW, Bueschen AJ. Prostate cancer screening. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 267-274
- Watt KWK, Lee PJ, M'Timkulu T. Humane prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1986; 83: 3166
- Weinerman PM, Arger PH, Coleman BG, Pollack HM, Banner MP, Wein AJ. Pelvic adenopathy from bladder and prostate carcinoma: detection by rapid sequence computed tomography. *AJR* 1983; 140: 195
- Wetter A, Ajdukovic AN, Fliessbach K, Lehnert T, Engl T, Jacobi V, Vogl TJ. Staging of Prostate Cancer: Value of the Combined Information of Endorectal MRI, Biopsy Gleason Score, and Preoperative PSA Level. *Fortschr Geb Rontgenstr* 2004; 176: 1094-1099
- Whitmore WF. Proceedings: The natural history of prostatic cancer. *Cancer* 1973; 32: 1104-1112
- Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, John EM, Gallagher RP, Howe GR, Burch JD, Hankin J, Dreon DM, West DW, Teh CZ, Paffenbarger RS Jr. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 652-661
- Wiegel T. Welchen Stellenwert hat die Strahlentherapie in der Therapie des Prostatakarzinoms? *Urologe* 1998; 38: 58-64
- Williams RD. Value of PSA in staging and follow-up of prostate cancer patients, Brachytherapy of Prostate. *Cancer International Symposium IOWSA* 1992; 32-35
- Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics. *Cancer J Clin* 1995; 45: 8-30
- Wirth MP, Pilarsky C. The value of prostate-specific antigen in therapy follow-up of prostatic carcinoma. *Urologe A* 1995; 34: 297-302

Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Berlin Heidelberg New York: Springer, 2002

Woolsey J, Miller N, Theodorescu D. Permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: a current review. *World J Urol* 2003; 21: 209–219

Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, Figenshau RS, Ratliff TL, Smith DS, Catalona WJ. Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate-specific antigen levels. *World J Urol* 1992; 147: 810-814

Zagars GK, Eschenbach AC. Prostate specific antigen: An important marker for prostate cancer treated by external beam radiotherapy. *Cancer* 1993a; 72: 538-548

Zagars GK, Eschenbach AC, Ayala AG. Prognostic factors in prostatic cancer: Analysis of 874 patients treated with radiation therapy. *Cancer* 1993b; 72: 1709–1725

Zagars GK, Pollack A, Kavadi VS, von Eschenbach AC. Prostate- specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 293–306

Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 491-500

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

Zelefsky MJ. International Prostate Brachytherapy Symposium. Brachytherapie der Prostata immer erfolgreicher. *Focus Onkologie* 2006; 10: 47-48

Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, Myers RP, Barrett DM, Lieber MM, Martin SK, Oesterling JE. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long- term results of 1,143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* 1994a; 12: 2254-2263

Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994b; 152: 1850-1857

Zincke H, Utz DC, Benson RC Jr., Patterson DE. Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy for stage C adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1984; 24: 532-539

J. Danksagung

Herrn PD Dr. Leipner danke ich ganz herzlich für die Überlassung des interessanten Themas, seine stets verfügbare Beratung sowie seine freundliche Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Herzlich danke ich auch Prof. Dr. Feyerabend sowie dem gesamten Team der Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg, die mir unentbehrlich mit Rat und Tat zur Seite standen.

Ganz besonderer Dank gilt Herrn Höller aus dem Institut für Medizinische Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Bonn für die Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten.