

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

**Klinik und Poliklinik für
Strahlentherapie und Radiologische Onkologie
am Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. M. Molls)**

Prospektive Lebensqualitätsuntersuchung bei Patienten mit
konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms:
Fünf-Jahres-Follow-Up

Jakob Thomas Kemmer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. H. C.-W. E. Geinitz
2. Univ.-Prof. Dr. M. Molls

Die Dissertation wurde am 30.09.2011 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.07.2012 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das Prostatakarzinom	1
1.1.1	Relevanz	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Prädisponierende Faktoren	3
1.1.4	Funktion und Anatomie der Prostata	3
1.1.5	Pathohistologie	4
1.1.6	Klinik und Diagnosestellung	8
1.1.7	Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	11
1.1.8	Prognose	16
1.2	Die konformale Strahlentherapie	17
1.3	Lebensqualität	18
1.4	Zielsetzung	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Patientenkollektiv	21
2.2	Therapiekonzept	22
2.3	Datenerhebung	23
2.4	Dokumentation	24
2.5	EORTC QLQ-C30	25
2.5.1	Physische Funktionsfähigkeit	26
2.5.2	Rollenfunktionsfähigkeit	26
2.5.3	Kognitive Funktionsfähigkeit	27
2.5.4	Emotionale Funktionsfähigkeit	27
2.5.5	Soziale Funktionsfähigkeit	28
2.5.6	Globale Lebensqualität	28
2.5.7	Symptomskalen	28
2.5.8	Berechnung der Scores	31
2.5.9	Interpretation der Scores	32
2.6	Statistik	35

2.7	Darstellung der Ergebnisse	36
3	Ergebnisse	37
3.1	Untersuchte Patientengruppe	37
3.1.1	Soziodemographie	38
3.1.2	Chronische Begleiterkrankungen	38
3.1.3	Krankheitsspezifische Merkmale	39
3.1.4	Rücklaufquote	41
3.1.5	Status fünf Jahre nach primärer Therapie	41
3.2	Globale Lebensqualität	42
3.3	Physische Funktionsfähigkeit	43
3.4	Rollenfunktionsfähigkeit	43
3.5	Kognitive Funktionsfähigkeit	44
3.6	Emotionale Funktionsfähigkeit	45
3.7	Soziale Funktionsfähigkeit	45
3.8	Symptomskalen	46
3.8.1	Fatigue	46
3.8.2	Übelkeit/Erbrechen	47
3.8.3	Schmerz	48
3.8.4	Dyspnoe	48
3.8.5	Insomnia	49
3.8.6	Appetitlosigkeit	50
3.8.7	Obstipation	50
3.8.8	Diarrhoe	51
3.8.9	Finanzielle Schwierigkeiten	52
3.9	Tabellarische Übersicht der Ergebnisse	53
3.10	Vergleich mit alterskorrigierten Daten aus der Allgemeinbevölkerung	54
3.10.1	Vergleich des prätherapeutischen Status mit Daten aus der Allgemeinbevölkerung	56
3.10.2	Vergleich der Fünf-Jahres-Ergebnisse mit altersgleichen Da- ten aus der Allgemeinbevölkerung	57
3.10.3	Die Gruppe der 60–69-Jährigen	58
3.10.4	Die Gruppe der 70–79-Jährigen	59
3.10.5	Die Gruppe der 80–89-Jährigen	60
4	Diskussion	62
4.1	Der Verlauf der Lebensqualität bei konformal bestrahlten Prosta- takarzinompatienten	62
4.1.1	Globale Lebensqualität	63

4.1.2	Physische Funktionsfähigkeit	63
4.1.3	Rollenfunktionsfähigkeit	64
4.1.4	Kognitive Funktionsfähigkeit	65
4.1.5	Emotionale Funktionsfähigkeit	65
4.1.6	Soziale Funktionsfähigkeit	65
4.2	Vergleich mit Daten aus der Literatur	65
4.3	Kritische Bewertung	72
5	Zusammenfassung	74
	Literaturverzeichnis	76
	Abbildungsverzeichnis	89
	Tabellenverzeichnis	91
	Abkürzungsverzeichnis	92
	Anhang	94

1 Einleitung

1.1 Das Prostatakarzinom

1.1.1 Relevanz

Das Prostatakarzinom ist die häufigste maligne Erkrankung des Mannes im höheren Lebensalter in Deutschland und den westlichen Industrieländern. Hierüber liegen umfangreiche epidemiologische Daten aus nationalen und internationalen Krebsregistern vor. Die in Deutschland durch das Prostatakarzinom verursachten Gesundheitsausgaben gehen in die Milliarden. So betragen allein im Bezugsjahr 2002 die direkten Kosten für bösartige Neubildungen der Prostata rund 1,2 Milliarden Euro. Dies entspricht einem Anteil von 0,5% der direkten Krankheitskosten für alle Diagnosen. Die Behandlungskosten eines Prostatakarzinoms schwanken je nach Therapieform und Begleiterkrankungen zwischen 4740 und 8580 Euro [85]. Trotz der umfangreichen bundesweiten Krebsregistrierung konnte bisher nicht sicher geklärt werden, warum die Inzidenz des Prostatakarzinoms über die letzten 30 Jahre im Mittel um 2-3% pro Jahr anstieg, die Mortalität jedoch unverändert blieb. Häufig wird hierfür die Zunahme der Bestimmung des prostataspezifischen Antigens (PSA) verantwortlich gemacht. Allerdings ist es bis heute schwierig, die routinemäßige Messung des PSA bei Gesunden (PSA-Screening) abschließend zu bewerten. In der im September 2009 veröffentlichten und im März 2011 überarbeiteten Version der interdisziplinären S3-Leitlinie [100] wird zur Früherkennung des Prostatakarzinoms eine Bestimmung des PSA-Wertes dann empfohlen, wenn hierzu ein ausdrücklicher Wunsch des Patienten besteht, da die eindeutige Evidenz für den Nutzen eines populationsgebundenen Screenings fehlt. Hierzu ist eine vorhergehende detaillierte Aufklärung des Patienten über die Aussagekraft der PSA-Bestimmung erforderlich. Wünschenswert wäre die Möglichkeit der Bestimmung von speziellen Markern, die die Unterscheidung zwischen aggressiven und insignifikanten Karzinomen ermöglichen und somit eine Über- bzw. Untertherapie verhindern. Diese sind momentan Gegenstand experimenteller Forschung [85].

1.1.2 Epidemiologie

In Deutschland erkranken derzeit jährlich über 60000 Männer am Prostatakarzinom. Gemessen an allen Krebsneuerkrankungen des Mannes im Bezugsjahr 2006 waren bösartige Neubildungen der Prostata mit 26% am häufigsten vertreten. An zweiter und dritter Stelle folgten Darmkrebs mit 16% und Lungenkrebs mit 14%. Etwa 90% aller an Prostatakrebs Erkrankten sind älter als 60 Jahre, d.h. eine Erkrankung vor dem 50. Lebensjahr ist selten. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei ca. 69 Jahren und entspricht etwa dem Alter für Krebserkrankungen insgesamt [55].

Bei den tödlich verlaufenden Tumorerkrankungen bei Männern steht das Prostatakarzinom mit pro Jahr ca. 12000 Verstorbenen in Deutschland an dritter Stelle. Dies macht einen prozentualen Anteil von 10% gemessen an allen Krebssterbefällen aus [85]. Die relative Fünf-Jahres-Überlebenschance nach Diagnosestellung liegt derzeit zwischen 83% und 94% [55].

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms blieb von 1970 bis ca. 1990 konstant. Danach erhöhte sich die Neuerkrankungsrate innerhalb von acht Jahren um mehr als das Doppelte. Gleichzeitig sank das mittlere Erkrankungsalter [55]. Diese Entwicklungen werden auf den Einsatz neuer Methoden in der Diagnostik zurückgeführt. Hier ist vor allem die routinemäßige Bestimmung des prostataspezifischen Antigens bei Gesunden zu nennen (PSA-Screening). Das PSA-Screening wird derzeit kontrovers diskutiert, weil es bisher nicht gelang die Mortalitätsrate zu senken, obwohl das Prostatakarzinom häufiger diagnostiziert wird. Schätzungen gehen davon aus, dass teilweise über 50% der infolge eines PSA-Tests gestellten Karzinomdiagnosen zu Lebzeiten nie bekannt worden wären. Dies wird gestützt durch Autopsiestudien, bei denen in einem Drittel der unter 80-jährigen und in zwei Dritteln der über 80-jährigen Männer ein Prostatakarzinom gefunden wurde [25], welches zu Lebzeiten keinen Einfluss auf die Lebenserwartung und die Lebensqualität hatte. Demnach kann vermutet werden, dass das Prostatakarzinom häufig so langsam wächst, dass gerade alte Männer mit einer hohen Wahrscheinlichkeit an einer anderen Ursache sterben werden, bevor das Prostatakarzinom klinisch relevant wird [85].

Derzeit laufen zwei große, randomisierte Studien, die abschließend klären sollen, ob das PSA-Screening die Prostatakrebssterblichkeit senkt. Dies ist zum einen die European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) [89] und zum anderen die amerikanische PLCO-Studie (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening-Trial) [6]. Erste Ergebnisse wurden 2009 veröffentlicht und führten zu keinem eindeutigen Ergebnis. So wurde in der ERSPC-Studie eine Senkung der Prostatakarzinommortalität um 20% für die PSA-Screeninggruppe gegenüber der Kontrollgruppe nachgewiesen [89]. Die Ergebnisse der PLCO-Studie

zeigten dagegen keine Absenkung der Mortalität durch das PSA-Screening [6]. Die Nachbeobachtungszeit ist in beiden Studien allerdings noch kurz.

1.1.3 Prädisponierende Faktoren

Wie im Kapitel Epidemiologie besprochen, ist das Alter der bedeutsamste Risikofaktor für die Entwicklung eines Prostatakarzinoms. Bei kaum einer anderen Krebserkrankung ist der Zusammenhang zwischen Alter und Auftreten der Neoplasie so deutlich, wie beim Prostatakarzinom [24].

Bei Männern, die im jüngeren Alter erkranken, wird eine genetische Prädisposition diskutiert. Dafür spricht das gehäufte Auftreten von Prostatakarzinomen in bestimmten Familien. Das relative Risiko an Prostatakrebs zu erkranken steigt auf das 2,2-fache bei einem, auf das 4,9-fache bei zwei und auf das 10,9-fache bei drei erstgradigen, an Prostatakrebs erkrankten Verwandten [74].

Einen Zusammenhang mit ethnischen Faktoren zeigten Studien, in denen die Erkrankungshäufigkeit von Afroamerikanern mit derjenigen der weißen Bevölkerung verglichen wurde. Hierbei wurde ein höheres Risiko bei der schwarzen amerikanischen Bevölkerung festgestellt, an Prostatakrebs zu erkranken [78]. Des Weiteren wurde gezeigt, dass Afroamerikaner früher erkranken und zum Zeitpunkt der Diagnose höhere PSA-Werte, schlechtere Gleason-Scores und ein fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung aufweisen, als die weiße Vergleichspopulation [22][42][81]. Eine Begünstigung der Entstehung des Prostatakarzinoms durch fett- und kalorienreiche Ernährung wurde bisher in einigen Studien gezeigt [11][40][70]. Diese Ansicht wird unterstützt durch die niedrigen Inzidenzraten in asiatischen Ländern, in denen man sich traditionell fettärmer und weniger kalorienreich ernährt. Außerdem hatten Asiaten, welche als Jugendliche in die USA emigrierten und dort mindestens 25 Jahre lebten, ein vergleichbares relatives Erkrankungsrisiko, wie die US-Bevölkerung [99]. Dies spricht für einen stärkeren Einfluss durch Umweltfaktoren, insbesondere der Ernährung, als für einen ethnischen Zusammenhang.

1.1.4 Funktion und Anatomie der Prostata

Die unpaare, kastaniengroße Prostata ist eine akzessorische exokrine Geschlechtsdrüse, welche die Urethra ringförmig umgibt. Das produzierte dünnflüssige, milchig-trübe, schwach saure Sekret (pH=6,4) bildet ca. 10-30% des Ejakulats. Es enthält zahlreiche Enzyme, vor allem saure Phosphatase und prostataspezifisches Antigen.

Bei der Ejakulation wird es in die Urethra abgegeben und dort mit der Samenflüssigkeit vermischt [88].

Anatomisch liegt die Prostata extraperitoneal zwischen Harnblase und Diaphragma urogenitale. Ventral zeigt sie mit der Facies anterior in Richtung Symphyse, mit welcher sie über die Ligg. puboprostatica und dem M. puboprostaticus verbunden ist.

Dorsal reicht sie mit der Facies posterior über das Lig. rectoprostaticum an das Rektum heran, von dem sie durch die dünne Denonvilliersche Faszie getrennt ist. Vom Rektum aus ist sie normalerweise prall-elastisch mit homogener glatter Oberfläche tastbar.

Lateral liegt die Prostata den Mm. levatores ani an, die Teil des Diaphragma pelvis sind. Kranial ist sie mit der Basis prostatae mit der Harnblase verwachsen. Das kaudale, stumpf-kegelförmige Ende der Prostata ist dem Diaphragma urogenitale zugewandt. Die Prostata selbst ist von der Capsula prostatica, einer derben bindegewebigen Kapsel, umgeben [10].

Aufgrund embryonaler und funktioneller Unterschiede wird die Prostata in drei Zonen unterteilt [10].

Die kleinste, periurethrale Zone, die hauptsächlich aus Mukosazellen besteht, umschließt die Urethra vom Blasen Hals bis zum Samenhügel. Sie entspricht dem Mittellappen nach der alten, anatomischen Einteilung.

Die Innenzone (Übergangszone) umschließt die Ductus ejaculatorii und enthält verzweigte Drüsen, die in ein dichtes Stroma eingebettet sind. Hier entsteht meist die benigne Prostatahyperplasie.

Die Außenzone liegt dorsal und lateral der Innenzone. Sie besteht aus 30-50 tubuloalveolären Drüsen, die von reichlich elastischen Fasernetzen und glatten Muskelzellen umgeben sind. In dieser Zone entstehen 95% der Adenokarzinome.

Während der Ejakulation kontrahieren sich die glatten Muskelzellen und die Prostata entleert ihr Sekret durch 15-20 Ausführungsgänge. Diese münden seitlich des Samenhügels in die Urethra [88].

1.1.5 Pathohistologie

Das klassische Prostatakarzinom ist das epitheliale Adenokarzinom. Da Testosteron dessen Tumorwachstum begünstigt, entsteht es zu über 90% in der androgenabhängigen Außenzone [64]. Von dort wächst es dann Richtung Zentrum des Organs und/oder durchbricht die Organkapsel, d.h. es infiltriert die anliegende Samenblase bzw. breitet sich im periprostatichen Fett- und Bindegewebe aus. Das klassische

Prostatakarzinom wird anhand zytologischer und architektonischer Unterschiede zum Normalgewebe der Prostata diagnostiziert. Des Weiteren bestehen innerhalb des Karzinoms häufig Unterschiede in der Zelldifferenzierung. Dies fällt vor allem bei größeren Karzinomen auf, bei denen meist verschiedene histologische Muster nebeneinander auftreten und somit eine einheitliche Einteilung erschweren. Deshalb hat sich neben der TNM-Klassifikation, der Beurteilung der Resektionsränder bei radikaler Prostatektomie und dem PSA-Wert das Grading nach Gleason als unabhängiger prognostischer Faktor durchgesetzt [64].

Aufgrund des sehr seltenen Vorkommens von Karzinomen mit anderem histologischen Ursprung (urotheliale, plattenepitheliale, kleinzellige Karzinome etc.) und damit einhergehender fehlender therapeutischer Erfahrung sollten diese wie histologisch entsprechende Karzinome an anderer, typischer Lokalisation behandelt werden.

Gleason-Score

Bei dem 1966 vom amerikanischen Pathologen Donald F. Gleason entwickelten Score werden fünf Grundmuster unterschieden, welche die Differenzierung der Drüsenzellen und die strukturelle Architektur berücksichtigen [64]:

- Gleason 1 beschreibt ein hochdifferenziertes Adenokarzinom. Es unterscheidet sich vom normalen Prostatagewebe nur durch eine gestörte Drüsenarchitektur.
- Gleason 2 zeigt etwas kleinere Drüsen, welche immer noch einen umschriebenen Herd bilden. Beginnende zytologische Atypien zeigen sich in Form von kleinen Nukleolen.
- Gleason 3 ist ein mäßig differenziertes Adenokarzinom. Kleine, sehr ungleichmäßig strukturierte Drüsen infiltrieren diffus das umliegende Gewebe. Es finden sich deutliche nukleäre Atypien und große Nukleolen.
- Gleason 4 zeigt ein kribriiformes Muster mit typischer Verschmelzung der Drüsen.
- Gleason 5 bezeichnet ein anaplastisches Karzinom mit sehr polymorphen Tumorzellen, die häufig ein basophiles Plasma zeigen und zahlreiche Mitosen aufweisen. Es besteht entweder ein Wachstum in soliden Strängen oder das Karzinom breitet sich intraduktal komedoartig aus.

Der Gleason-Score bildet sich traditionell aus dem Grad des am häufigsten und am zweithäufigsten vorkommenden Tumorabschnitts (z.B. Gleason 3 + Gleason 4 = Score 7). Bei einem einheitlichen histologischen Bild wird der Gleason-Grad verdoppelt (z.B. Gleason 3 + Gleason 3 = 6). Somit ergibt sich ein Bereich von 2 bis 10. Der Übergang zwischen guter und schlechter Prognose liegt zwischen Gleason 6 auf Gleason 7 [39].

Allerdings liegt die Übereinstimmung des Gleason-Score zwischen Stanzbiopsie und radikaler Prostatektomie bei nur 45% [65]. Dies wird auf ein überwiegendes Undergrading der Biopsien zurückgeführt [45]. Deshalb fand 2005 eine Modifikation der Bewertungsrichtlinien statt. So wird neuerdings bei Stanzbiopsien gefordert, den Gleason-Score aus dem häufigsten und dem am schlechtesten differenzierten Teil (the most and the worst) zu bilden, auch wenn der Anteil der schlechten Differenzierung weniger als 5% ausmacht [39].

Von einer guten Prognose wird nach der modifizierten Einteilung bis Gleason 7a (3 + 4) ausgegangen, Gleason 7b (4 + 3) erhält eine intermediäre Prognose und ab Gleason 8 ist von einer schlechten Prognose auszugehen. Dies sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt, in der vorliegenden Studie gilt die traditionelle Einteilung.

TNM-Klassifikation

Die TNM-Klassifikation (siehe Tabelle 1.1) der Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) ist eine weltweit verbreitete und anerkannte Einteilung maligner Tumoren gemäß ihrer anatomischen Ausbreitung. Diese findet auch beim Prostatakarzinom Anwendung. Sie beschreibt die Größe des Tumors, den Befall der Lymphknoten, sowie die Fernmetastasierung. Bezüglich des Prostatakarzinoms ist zu beachten, dass die TNM-Klassifikation nur für Adenokarzinome gilt. Das Transitional-Karzinom gilt als Tumor der Urethra. Als Basis zur TNM-Klassifikation gelten die klinischen und apparativen radiologischen, nuklearmedizinischen sowie endoskopischen Untersuchungen, die histologische Sicherung des Tumors und biochemische Bestimmungen. Erfolgte das Staging rein klinisch, wird dies durch ein vorangestelltes „c“ gekennzeichnet. Wurde die Diagnose aufgrund eines pathologischen Befundes gestellt, wird ein „p“ vorangestellt.

Die für diese Dissertation relevante TNM-Klassifikation bezieht sich auf die Version von 1997. Seit 2002 existiert eine überarbeitete Fassung.

Tabelle 1.1: TNM-Klassifikation (UICC 1997)

Klinische Klassifikation	
T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Klinisch nicht erkennbarer Tumor, der weder tastbar noch in bildgebenden Verfahren sichtbar ist
T1a	Zufälliger histologischer Befund; Tumor in 5% oder weniger des resezierten Gewebes
T1b	Zufälliger histologischer Befund; Tumor in mehr als 5% des resezierten Gewebes
T1c	Tumor durch Nadelbiopsie diagnostiziert (z.B. wg. erhöhter PSA-Werte)
T2	Tumor begrenzt auf Prostata
T2a	Tumor befällt nur einen Lappen
T2b	Tumor befällt beide Lappen
T3	Tumor durchbricht Prostatakapsel
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung (einseitig oder beidseitig)
T3b	Tumor infiltriert Samenblase(n)
T4	Tumor infiltriert andere benachbarte Strukturen als Samenblase(n), z.B. Blasenhal, Sphincter externus, Rektum und/oder Levatormuskel und/oder ist an Beckenwand fixiert
N - Regionäre Lymphknotenmetastasen	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in regionären Lymphknoten
M - Fernmetastasen	
MX	Das Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Nicht regionäre(r) Lymphknoten
M1b	Knochen
M1c	Andere Lokalisation

1.1.6 Klinik und Diagnosestellung

Im Frühstadium verursacht das Prostatakarzinom in der Regel keine Symptome. Erst im fortgeschrittenen Stadium können durch Obstruktion der Harnwege oder organüberschreitendes Wachstum folgende Symptome auftreten: Pollakisurie, imperativer Harndrang (Urge), Nykturie, Harnträufeln, Dysurie sowie Hämaturie und Hämatochezie. Knochenschmerzen können im Rahmen einer bereits erfolgten ossären Metastasierung auftreten. Paraneoplastische neuromuskuläre Störungen oder Blutbildveränderungen durch die zumeist osteoblastische Metastasierung sind seltene Spätsymptome [104].

Vor der Möglichkeit der PSA-Bestimmung wurden Prostatakarzinome entweder im Rahmen der digital rektalen Untersuchung (DRU) erkannt oder sie verursachten bereits oben genannte Symptome. In der heutigen Zeit entsteht der erste Verdacht meist aufgrund eines erhöhten PSA-Wertes, ohne dass der Patient zu diesem Zeitpunkt Symptome verspürt. Die DRU ist zur Erkennung der prognostisch besonders günstigen Frühstadien (T1) definitionsgemäß nicht geeignet (siehe Tab. 1.1) [66]. Zu beachten ist außerdem, dass der Tumor der DRU nicht zugänglich ist, wenn er außerhalb der posterioren und lateralen Anteile der Prostata liegt. Bei einem auffälligen Tastbefund sollte unbedingt eine bioptische Abklärung erfolgen.

PSA-Wert

Einer der besten in der Medizin verfügbaren Tumormarker ist das prostataspezifische Antigen (PSA). Allerdings kann es nicht alle Anforderungen an einen idealen Tumormarker erfüllen. So ist es zwar organspezifisch, jedoch nicht tumorspezifisch, d.h. es kommt nicht nur beim Prostatakarzinom zu einer Veränderung des PSA-Wertes, sondern auch bei benignen prostatischen Erkrankungen (akute/chronische Prostatitis, benigne Prostatahyperplasie), urologischen Manipulationen (Prostatastanzbiopsie, DRU, transurethrale Katheter) und als Nebenwirkung von Medikamenten (5α -Reduktase-Inhibitoren, GnRH-Analoga, Antiandrogene) [13]. Keinen eindeutigen Vorteil brachten bis heute zusätzliche Laboruntersuchungen, wie die Bestimmung von PSA-Dichte, PSA-Verdopplungszeit, PSA-Isoformen, Transitionalzonen-PSA-Dichte und das Verhältnis von freiem zu gebundenem PSA. Als Hinweis auf eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Karzinom bei erhöhtem PSA-Wert gelten ein Verhältnis des freien zum gesamten PSA von $<20\%$ und ein PSA-Anstieg von jährlich mehr als ca. $0,6 \frac{ng}{ml}$ [104].

Als Verlaufparameter eignet sich der PSA-Wert bei diagnostiziertem Prostatakar-

zinom aufgrund seiner hohen Spezifität hervorragend. So geht einem klinischen Rezidiv häufig schon Jahre vorher ein PSA-Anstieg voraus [104].

Beim PSA handelt es sich um eine Serinprotease, die hauptsächlich in den Epithelzellen der Prostata Drüse synthetisiert wird. Seine physiologische Funktion besteht in der Verflüssigung des Ejakulats und der Erhöhung der Spermienmotilität. Geringe Mengen konnten bisher auch im Endometrium, Mammatumoren, normalem Brustgewebe, Nebennierentumoren und Nierenzellkarzinomen, sowie in paraurethralen und paraanalen Drüsen nachgewiesen werden. Diese Konzentrationen sind allerdings so gering, dass das PSA weiterhin als organspezifischer Marker gilt [13]. Bezüglich des Prostatakarzinoms ist es schwierig einen allgemein gültigen Grenzwert festzulegen, ab dem eine invasive Diagnostik folgen sollte (Cut-Off-Wert). Ein niedriger Grenzwert übersieht zwar weniger Karzinome, umgekehrt werden aber mehr Gesunde als falsch positiv eingestuft und einer invasiven Diagnostik zugeführt. Als Kompromiss wurde der Cut-off-Wert in den meisten großen Studien auf eine PSA-Serumkonzentration von $4 \frac{ng}{ml}$ festgelegt, d.h. ab diesem Schwellenwert wird dem Patienten eine Biopsie empfohlen [100]. Für diesen Wert ergibt sich eine Sensitivität von ca. 70-80% und eine Spezifität von ca. 60-70% [12]. Allerdings existieren noch keine internationalen Standards für das PSA-Messverfahren, was einen Vergleich von PSA-Werten unterschiedlicher Labors und Hersteller schwierig gestaltet. Deshalb sollten Verlaufswerte im Allgemeinen immer im gleichen Labor und mit demselben Messverfahren erhoben werden [100]. Erschwerend kommt hinzu, dass der oben genannte Cut-Off-Wert von $4 \frac{ng}{ml}$ nicht für alle PSA-Bestimmungsverfahren gilt, weshalb auch Referenzbereiche bzw. Referenzwerte der eingesetzten Methode bekannt sein sollten [13].

Unter Berücksichtigung der Herstellerangaben, der Kalibrierung des Messsystems und der Referenzwerte einer ausreichend großen altersgleichen männlichen Population wird eine Prostatabiopsie beim Vorliegen von mindestens einem der folgenden Kriterien empfohlen [100]:

- kontrollierter PSA-Wert von $\geq 4 \frac{ng}{ml}$ bei der erstmaligen Früherkennungskonsultation
- karzinomverdächtiges Ergebnis bei der digitalen-rektalen Untersuchung
- auffälliger PSA-Anstieg (ohne Wechsel des Bestimmungsverfahrens und unter Berücksichtigung der intraindividuellen Variabilität)

Biopsie

Der Goldstandard in der Diagnose des Prostatakarzinoms ist die Biopsie. Deshalb sollte bei Verdacht auf ein Karzinom vor Einleitung einer Therapie unbedingt eine histologische Abklärung in Form einer transrektalen oder transperinealen Oktantenbiopsie erfolgen. Dabei ist meist eine lokale periprostatiche Analgesie ausreichend. Durch eine über die Oktantenbiopsie hinausgehende bioptische Abklärung lässt sich die Tumordetektionsrate signifikant erhöhen [26][35]. Hierzu erfolgen zwei bis vier zusätzliche Entnahmen von Prostatagewebe in der peripheren Zone oder es werden gezielte Biopsien direkt aus sonographisch bzw. palpatorisch suspekten Arealen entnommen. Die Erhöhung der Anzahl der Stanzungen verspricht insbesondere bei Patienten mit großer Prostata, aber auch bei jungen Patienten mit erhöhtem PSA-Wert, eine höhere Sicherheit der Diagnose [35].

Bei dringendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom und negativem Ergebnis der ersten Punktion sollte nach drei bis sechs Monaten eine zweite Biopsie erfolgen, da die Wahrscheinlichkeit dennoch ein Karzinom zu entdecken in diesem Fall zwischen 10 und 35% liegt [104].

Bildgebende Verfahren und Lymphadenektomie

Um die lokale Tumorausbreitung möglichst genau einschätzen zu können, werden je nach bisher erfolgtem Grading zusätzliche Verfahren empfohlen [104]:

Beim frühen Karzinom, d.h. $< cT2b$, $PSA < 15 \frac{ng}{ml}$ und Gleason-Score < 7 , erfolgt neben der digital rektalen Untersuchung eine transrektale Ultraschalluntersuchung. Beim lokal fortgeschrittenen Karzinom (ab $cT3a$) bzw. einem entdifferenzierten Karzinom (Gleason ≥ 8) oder einem PSA-Wert $> 15 \frac{ng}{ml}$ ist eine ausgedehnte Schnittbilddiagnostik erforderlich. Hierbei ist der Magnetresonanztomographie (MRT) mit endorektaler Spule der Vorzug zu geben, da sie eine Beurteilung der anatomischen Verhältnisse im kleinen Becken am besten ermöglicht.

Da auch mit Hilfe aller zur Verfügung stehenden Schnittbildverfahren keine zuverlässige Aussage über einen regionären Lymphknotenbefall möglich ist, kann diese Frage bei klinischem Verdacht nur mittels einer Lymphonodektomie geklärt werden. Dabei hängt die Detektion von befallenen Lymphknoten wesentlich vom Umfang der Lymphadenektomie ab [104].

Die Feststellung einer ossären Metastasierung durch ein Skelettszintigramm ist bei frühen Tumoren unwahrscheinlich. Bei entdifferenzierten (Gleason ≥ 8) und lokal fortgeschrittenen Karzinomen (pT3/T4), sowie ab einem PSA-Wert $\geq 20 \frac{ng}{ml}$, sollte

eine Skelett-Ganzkörperszintigraphie dagegen generell durchgeführt werden [4]. Eine präzise Darstellung der Ausdehnung des Primärtumors und regionallymphatischer Metastasen mit Hilfe der Positronenemissionstomographie (PET) ist bislang nicht möglich. Angesichts der hohen Kosten und häufiger falsch negativer Ergebnisse findet die PET derzeit nur in Einzelfällen Anwendung in der Diagnostik [13].

1.1.7 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Durch den weitverbreiteten Einsatz des PSA-Screenings werden heute in der westlichen Welt 75% der Prostatakarzinome in lokal begrenztem Tumorstadium gefunden (cT1-3, cN0, cM0) [104]. Viele Patienten verspüren in diesem Stadium weder Schmerzen noch andere Beschwerden. Vor diesem Hintergrund ist es besonders wichtig individuell die richtige Therapieform für den jeweiligen Patienten zu wählen. Zur kurativen Behandlung des lokalen Prostatakarzinoms sind die radikale Prostatektomie und die Strahlentherapie anerkannt. In manchen Fällen kann der Einsatz einer (neo-)adjuvanten Hormontherapie zusätzlich zur Strahlentherapie sinnvoll sein. Unter bestimmten Voraussetzungen kann nur eine alleinige Beobachtung (active surveillance) erfolgen, bei der auf eine initiale Therapie verzichtet wird. Die Wahl der richtigen Therapieform hängt wesentlich vom TNM-Stadium, Gleason-Score und dem PSA-Wert ab. Weiteren Einfluss auf die Entscheidung nehmen Alter, Allgemeinzustand und Nebenerkrankungen, sowie Erwartungen des Patienten bezüglich Nebenwirkungen und Lebensqualität während und nach der Behandlung. Eine Therapieentscheidung wird demnach erst nach ausführlicher Aufklärung des Patienten über alle zur Verfügung stehenden Optionen gefällt [100].

Active Surveillance

Die Möglichkeit der alleinigen Beobachtung mit engmaschigen PSA-Kontrollen sollte älteren oder multimorbiden Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von weniger als acht Jahren gegeben werden. Gleichzeitig muss ein günstiges Tumorprofil vorliegen und der Patient auch über die beiden kurativen Verfahren aufgeklärt werden. Die Voraussetzungen für die Wahl einer Active-Surveillance-Strategie sind Tumorstadium cT1-2a, PSA-Wert $\leq 10 \frac{ng}{ml}$ und Gleason ≤ 6 [52]. Eine kurative Therapie erfolgt erst beim Hinweis auf ein Fortschreiten der Erkrankung, also z.B. bei einer raschen PSA-Verdopplungszeit (< 12 Monate) [100]. Ziel dieser Strategie ist es, behandlungsinduzierte Komplikationen zu vermeiden.

Dem Patienten bleibt gleichzeitig jederzeit die Möglichkeit erhalten, bei Progression der Erkrankung eine kurative Therapie zu beginnen. Der PSA muss im Verlauf im selben Labor bestimmt werden und nach ca. drei Jahren ist das klinische Staging, inklusive Biopsie, zu wiederholen. In diesen Fällen erwartet den Patienten über ca. acht Jahre nach Erstdiagnose eine Gesamtüberlebenswahrscheinlichkeit, die mit der einer altersgleichen Bevölkerung vergleichbar ist [104].

Radikale Prostatektomie

Ein etabliertes kuratives Verfahren zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms, d.h. bis Stadium cT4 N0 M0, bei Patienten mit einer geschätzten Lebenserwartung von mehr als 10 Jahren, ist die radikale Prostatektomie [8]. Sie kann sowohl transperineal, also auch supra- bzw. retropubisch erfolgen und ggf. um eine pelvine Lymphadenektomie erweitert werden. Diese stellt die einzige sichere Möglichkeit der diagnostischen Abklärung eines Lymphknotenbefalls dar. Allerdings wird die Durchführung bzw. der Umfang der Lymphadenektomie kontrovers diskutiert. So wird bei Patienten, die in vergleichbaren Tumorstadien primär bestrahlt werden, normalerweise kein chirurgisches Lymphknotenstaging durchgeführt. In diesem Fall wird die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Lymphknotenmetastasen anhand einer Kombination aus verschiedenen Untersuchungsparametern abgeschätzt [13].

Es ist zu beachten, dass Patienten, die frühzeitig mit einer radikalen Prostatektomie behandelt wurden, acht Jahre nach Erstdiagnose eines frühen Prostatakarzinoms (cT1 - cT2) einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des tumorspezifischen und des metastasenfreien Überlebens gegenüber der alleinigen Beobachtung haben [8][43]. Besonders gute Ergebnisse werden bei Tumorstadien bis cT2a, bei niedrigem PSA-Wert ($< 10 \frac{ng}{ml}$) und bei günstigem Gleason-Score (< 7) erreicht. So liegt das 10-Jahres-Gesamtüberleben auf dem Niveau einer altersgleichen männlichen Bevölkerung. Das krankheitsspezifische rezidivfreie Überleben beträgt nach 10 Jahren mehr als 90% [104]. Unter den genannten Voraussetzungen kann außerdem meist so operiert werden, dass das neurovaskuläre Bündel geschont wird [44].

Allerdings wird das krankheitsspezifische rezidivfreie Überleben bei Tumoren mit intermediärem Risikoprofil (pT2b - pT3a, PSA 10-20 $\frac{ng}{ml}$, Gleason 7) auf 75% und bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen (ab pT3b, PSA $> 20 \frac{ng}{ml}$, Gleason 8-10) auf unter 50% gedrückt [104]. Dies liegt zum einen daran, dass in diesen Fällen die Wahrscheinlichkeit einer kompletten Resektion geringer ist und damit ein Fortschreiten der Krankheit nicht verhindert werden kann. Zum Anderen ist die Gefahr höher, dass der Tumor bereits Metastasen gebildet hat, welche meistens im Skelett

des Körperstammes lokalisiert sind.

Schwere perioperative Komplikationen sind bei adäquater chirurgischer Erfahrung und Patientenauswahl selten. Die operationsbedingte Mortalität in spezialisierten Zentren liegt unter 0,5% [13]. Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie sind insbesondere Harninkontinenz, Urethrastriktor, Impotenz und rektale Inkontinenz bei perinealer Operation. Des Weiteren können allgemeine Komplikationen, wie tiefe Beinvenenthrombosen, Myokardinfarkt und Bauchwandhernien auftreten [15]. Die Problematik der Harninkontinenz kann durch eine gezielte Rekonstruktion des Blasenhalses deutlich verbessert werden [97]. Allerdings benötigen ca. 7% der Patienten auch 18 Monate nach der Operation noch Vorlagen wegen bestehender Harninkontinenz [96].

Von einer routinemäßigen Anwendung einer neoadjuvanten Hormontherapie ist aufgrund fehlender Evidenz abzuraten. Auch für eine adjuvante Hormontherapie nach radikaler Prostatektomie gibt es keine generelle Empfehlung [38]. Die Indikation für eine adjuvante Strahlentherapie sollte anhand des individuellen Rezidivrisikos gestellt werden [104].

Strahlentherapie

Eine Alternative zum chirurgischen Vorgehen ist die primäre Strahlentherapie. Sie kann sowohl perkutan als auch interstitiell erfolgen und ist hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle und der Überlebensrate grundsätzlich mit der radikalen Prostatektomie vergleichbar. Ein direkter Vergleich der beiden kurativen Therapieverfahren ist aufgrund unterschiedlicher Patientenselektion und fehlender valider randomisierter Studien schwierig [104].

Als akute Nebenwirkungen gelten Dys- und Pollakisurie, die bei bis zu 50% der bestrahlten Patienten auftreten. Hämatochezie und Schleimauflagerungen auf dem Stuhl, sowie eine Dermatitis im Dammbereich und der Perianalregion sind dagegen deutlich seltener. Die akuten Nebenwirkungen sind meistens selbstlimitierend und klingen innerhalb von vier bis sechs Wochen nach Therapieende ab [74].

Zu schwerwiegenden chronischen Nebenwirkungen des urogenitalen und intestinalen Traktes kommt es beim Einsatz modernster Technik nur noch in weniger als 5% der Fälle. Es ist schwierig, eine Aussage bezüglich der Gefahr einer dauerhaften Impotenz zu treffen. In dazu veröffentlichten Studien lagen meist keine aussagekräftigen Daten der prätherapeutischen Potenz vor, weshalb nur ein ungenaues Impotenzrisiko von 6-84% angegeben werden kann [104]. Das Alter hat keinen Einfluss auf das Auftreten und den Schweregrad von Nebenwirkungen und schränkt somit den Einsatz der Strahlentherapie beim Prostatakarzinom nicht ein [34].

Aufgrund der Heterogenität des durch pathohistologische, laborchemische und klinische Klassifikationssysteme beschriebenen Krankheitsbildes erscheint es sinnvoll eine Einteilung in Risikostadien vorzunehmen. D'Amico et al. führten hierzu drei Risikogruppen ein (siehe Tabelle 1.2) [23].

Tabelle 1.2: Risikogruppen nach D'Amico [23]

Risiko	Beschreibung
niedrig	bis cT2a und PSA $\leq 10 \frac{ng}{ml}$ und Gleason ≤ 6
mittel	cT2b oder PSA $> 10 \frac{ng}{ml}$ und $\leq 20 \frac{ng}{ml}$ oder Gleason = 7
hoch	$\geq T3$ oder PSA $> 20 \frac{ng}{ml}$ oder Gleason ≥ 8

Perkutane Strahlentherapie Bei Tumoren mit niedrigem Risikoprofil scheinen Gesamtdosen von 70 bis 74 Gy einen sehr guten Kompromiss zwischen Heilungschancen und Nebenwirkungsprofil zu bieten [56][77][79][102]. Bei sehr alten Patienten oder bei solchen mit hoher Komorbidität können bei diesen Tumoren auch niedrigere Gesamtdosen zum Einsatz kommen. Bisher konnte eine zusätzliche Hormontherapie in Studien keinen Vorteil hinsichtlich des gesamten bzw. tumorfreien Überlebens zeigen, weshalb in frühen Tumorstadien auf sie verzichtet werden sollte [21][46][91]. Patienten mit Tumoren des mittleren Risikoprofils sollten eine intensivierete Therapie erhalten. Mögliche Optionen einer Intensivierung sind eine Dosisescalation auf 74 Gy und mehr und/oder eine neoadjuvante Hormontherapie [100]. Neoadjuvant bedeutet, dass die Hormontherapie drei bis sechs Monate vor der Strahlentherapie beginnt und drei Monate während der Behandlung fortgeführt wird.

Auch bei Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils kann mit Hilfe der perkutanen Strahlentherapie eine Heilung erzielt werden. Hierzu sollte allerdings die Gesamtdosis auf ≥ 74 Gy eskaliert werden [57], was eine optimale Schonung der Harnblase und des Rektums voraussetzt. Unter diesen Bedingungen ist die perkutane Strahlentherapie als eine Standardtherapie anzusehen. Des Weiteren sei zu erwähnen, dass Hochrisikopatienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren von einer (neo-)adjuvanten Hormontherapie profitieren, welche drei bis sechs Monate vor der Strahlentherapie beginnt und danach mindestens zwei, besser drei Jahre fortgeführt wird [9][76][103].

Es ist bis heute umstritten, ob Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils zusätzlich eine Bestrahlung des pelvinen Lymphabflussweges erhalten sollten [100]. Zwei 2007 veröffentlichte, prospektive und randomisierte Studien ergaben diesbe-

zügig widersprüchliche Ergebnisse [58][80], weshalb sich zum jetzigen Zeitpunkt aus der Literatur keine Empfehlung ableiten lässt.

Seed-Implantation Im Falle eines mittels MRT gesicherten, lokal begrenzten Tumors mit niedrigem Risikoprofil (siehe Tabelle 1.2), einem Prostatavolumen von weniger als 60 cm³ und nur gering gestörter Miktionsfunktion kann eine Low-dose-rate (LDR) Brachytherapie mit Permanentimplantaten in Form von Seeds als alleinige Therapie empfohlen werden. Der Vorteil besteht hierbei in der kurzen Krankenhausaufenthaltsdauer bzw. der Möglichkeit der teilstationären oder sogar ambulanten Behandlung. Des Weiteren können gute Ergebnisse in lokal fortgeschrittenen Tumorstadien erzielt werden, wenn die perkutane Strahlentherapie mit einer Seedimplantation und ggf. mit einer Hormontherapie kombiniert wird. Bei Gerinnungsstörungen, einer früheren transurethralen Resektion mit großem Volumendefekt der Prostata und einer Lebenserwartung von weniger als fünf Jahren ist die Seedimplantation kontraindiziert [104].

Afterloadingtherapie Der Stellenwert der alleinigen temporären Afterloadingtherapie ist noch nicht abschließend geklärt und sollte nicht außerhalb von Studien angewendet werden. Allerdings findet die temporäre Afterloadingtherapie mit hoher Dosisleistung (high dose rate, HDR) als Dosis-Boost in engem zeitlichen Zusammenhang mit der perkutanen Strahlentherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren Anwendung. Hierbei werden mithilfe beweglicher Strahler temporäre Afterloading-Implantationen vorgenommen und mit konventionell fraktionierter oder hypofraktionierter Radiotherapie kombiniert, um eine kumulative Gesamtdosis zwischen 58 und 80 Gy innerhalb von sechs bis acht Wochen zu erreichen. Auch der zusätzliche Einsatz einer Hormontherapie scheint hierbei sinnvoll zu sein [104].

Hormontherapie

Bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit hohem Risikoprofil wird das Gesamtüberleben durch eine (neo-)adjuvante Hormontherapie zusätzlich zur Strahlentherapie verlängert. Deshalb sollte sie bei solchen Patienten, deren Überleben nicht durch andere Begleiterkrankungen eingeschränkt wird, zum Einsatz kommen. Bei Patienten mit mittlerem Risiko kann eine neoadjuvante Hormontherapie empfohlen werden, es muss jedoch die hohe Wahrscheinlichkeit von Nebenwirkungen berücksichtigt werden. Für Patienten mit niedrigem Risiko wird sie nicht empfohlen [100].

Typische Nebenwirkungen der Hormontherapie sind Hitzewallungen, Blutdruckschwankungen, Müdigkeit, verminderte Libido und erektile Dysfunktion. Des Weiteren kann sie zu Gynäkomastie, Anämie, Osteoporose, Gewichtsverlust und Wesensveränderungen führen. Sehr selten entstehen durch die Einnahme kardiale Nebenwirkungen (Angina pectoris, Arrhythmien, Herzinsuffizienz, EKG-Veränderungen) oder eine Thrombozytopenie [74].

Die Hormontherapie erfolgt mit GnRH-Analoga, welche ein Absinken des Testosteronspiegels auf Kastrationsniveau bewirken und somit das androgenabhängige Wachstum der Tumorzellen verhindern. Außerdem führt die Androgendeprivation durch Apoptose zu einer Volumenverkleinerung der Prostata. Zusätzlich zur Therapie mit GnRH-Analoga kann mit Hilfe von Antiandrogenen eine periphere Blockade der Androgenrezeptoren am Zielorgan erreicht werden. Dies ist insbesondere zu Beginn der Therapie mit GnRH-Analoga sinnvoll, weil es initial zu einer gesteigerten Testosteronkonzentration kommt (Flare-up-Phänomen) [74].

1.1.8 Prognose

Die wichtigsten Prognosefaktoren sind der Gleason-Score, das klinische Tumorstadium und vermutlich auch der PSA-Wert zum Zeitpunkt der Diagnosestellung [104].

Bei Patienten im klinischen Stadium $<cT2b$, einem PSA-Wert unter $10 \frac{ng}{ml}$ und einem Gleason-Score kleiner 7 ist die Prognose sehr gut. Ausgewählte Patientengruppen erreichen sogar ohne spezifische Tumorthherapie ein Fünf- bis 10-Jahresüberleben, das mit einer altersgleichen männlichen Bevölkerung ohne Prostatakarzinom vergleichbar ist. Wird der Tumor behandelt, lassen sich die Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patientengruppe bis zu 20 Jahre an die einer alterskorrelierten Population angleichen.

Beim Tumorstadium $cT2b$, einem PSA-Wert zwischen 10 und $20 \frac{ng}{ml}$ oder einem Gleason-Score von 7 liegt ein intermediäres Risiko für eine Tumorprogression vor, d.h. bei ca. 50% dieser Patienten kommt es innerhalb der ersten fünf Jahre nach Erstdiagnose zu keinem PSA-Anstieg.

Prognostisch ungünstig ist, wenn das Tumorstadium $\geq cT3$ ist, der PSA-Wert über $20 \frac{ng}{ml}$ liegt oder der Gleason-Score 8 oder mehr beträgt. Hierbei liegt die Wahrscheinlichkeit keinen Wiederanstieg des PSA-Wertes innerhalb der ersten fünf Jahre ab Diagnosezeitpunkt zu haben bei weniger als 35% [82].

1.2 Die konformale Strahlentherapie

Seit den Anfängen der Strahlenbehandlung des Prostatakarzinoms im Jahre 1910 entwickelte sich die Strahlentherapie über verschiedenste interstitielle und externe Verfahren zur heutigen etablierten Therapieform, welche die seit den 1960-iger Jahren verfügbaren Megavoltgeräte zur perkutanen Bestrahlung nutzt. Diese Linearbeschleuniger erzeugen hochenergetische, elektromagnetische γ -Strahlung, die gewöhnlich über vier bis sieben Strahlenfelder in das Zielvolumen appliziert wird. Dieser, konformal genannten, Strahlentherapie geht die dreidimensionale Planung auf Basis einer aktuellen Computertomographie (CT) voraus. Es kann zusätzlich auch eine Kernspintomographie (MRT) erstellt werden, da in dieser die Prostata und Weichteilgewebe detaillierter dargestellt werden können. Mit Hilfe der Bildgebung wird am Computer ein genauer Bestrahlungsplan aufgestellt, der sowohl die Strahlenfelder, als auch die applizierte Dosis an die individuellen anatomischen Gegebenheiten eines jeden Patienten anpasst.

Die Dosis wird in der Maßeinheit Gray (Gy) angegeben, die als absorbierte Energie pro Masse definiert ist ($1 \text{ Gy} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}}$).

Bei der Therapieplanung werden anhand der vorliegenden CT, bei welcher der Patient in einer reproduzierbaren Position auf dem Rücken gelagert wurde, das gross tumor volume (GTV), das clinical target volume (CTV), das planning target volume (PTV), sowie Risikostrukturen im EDV-Bestrahlungsprogramm markiert. Die MRT kann gleichzeitig aufgerufen werden und somit für einen zusätzlichen Informationsgewinn bezüglich der exakten anatomischen Verhältnisse sorgen.

Beim GTV handelt es sich um den makroskopisch sichtbaren Tumor, zusammen mit evtl. vorhandenen extrakapsulären Tumoranteilen. Das GTV wird um die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mikroskopisch befallenen Areale zum CTV ergänzt. Colon sigmoideum, pelvine Darmanteile, Rektum, Blase und Hüftköpfe werden als Risikostrukturen und Landmarken eingezeichnet. Um mögliche Ungenauigkeiten bei der Lagerung und Organbewegungen zu berücksichtigen wird um das CTV ein zusätzlicher Sicherheitssaum von einigen Millimetern gelegt, um das PTV zu erhalten, das mit der verschriebenen Strahlendosis behandelt wird.

Erklärtes Ziel ist es, angrenzende Strukturen wie Rektum und Blase durch einen steilen Dosisabfall im umliegenden Gewebe möglichst effektiv zu schonen. Gleichzeitig soll zur sicheren Tumorkontrolle das PTV nicht weniger als 95% der verschriebenen Dosis erhalten. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen darf das PTV nicht mit mehr als 107% der verschriebenen Dosis bestrahlt werden. Dies wird unter anderem durch verschiedene Einstrahlrichtungen erreicht, wobei sich der Hochdosisbereich eng an das PTV anpasst.

Die verschiedenen Einstrahlrichtungen werden durch die Gantry realisiert, eine den Linearbeschleuniger tragende und frei um den Patienten rotierbare Einheit. Das Bestrahlungsfeld kann mit Hilfe computergesteuerter Multi-Leaf-Kollimatoren (Schwermetall-Lamellen) oder durch speziell angefertigte Metallblöcke in eine für die jeweilige Position passende und dem PTV entsprechende Form gebracht werden. Vor der eigentlichen Bestrahlung erfolgt am Therapiesimulator oder anhand einer virtuellen Simulation die Übertragung des Zielpunktes auf den Patienten. Im Zielpunkt kreuzen sich alle Zentralstrahlen der geplanten Bestrahlungsfelder. Daraufhin werden Hautmarkierungen erstellt, welche die Tischposition zusammen mit festinstallierten Lagerungslasern reproduzieren lassen und somit eine hohe Präzision bei der Reproduktion der Lagerung des Patienten bei jeder Therapiesitzung ermöglichen. Anhand von wiederholten Feldkontrollaufnahmen (MV-Röntgen-Aufnahmen) während der Bestrahlungsserie werden diese Markierungen und somit die Positionseinstellungen kontrolliert. Alternativ kann die Position der Prostata vor der jeweiligen Bestrahlungsfraction mit einer computertomographischen Bildgebung (KV-CT, Cone-Beam-CT, MV-CT) oder sonographisch visualisiert werden, um dann die Position des Patienten entsprechend der aktuellen Lage des Organs zu adaptieren. Dieses Verfahren der bildgeführten Strahlentherapie nennt sich „image guided radiotherapy“ (IGRT). Weitere Möglichkeiten im Rahmen der IGRT sind stereotaktische Röntgenaufnahmen zur Lokalisation implantierter Goldmarker oder das Online-Tracking implantierter Transponder. Die Bestrahlung selbst erfolgt meist konventionell fraktioniert, d.h. verteilt auf Einzeldosen von 1,8 oder 2 Gy an fünf Tagen in der Woche.

1.3 Lebensqualität

Bei klinisch-onkologischen Studien werden üblicherweise das Ansprechen des Tumors auf die Therapie, rezidivfreies Überleben, das Gesamtüberleben, Nebenwirkungen und Spättoxizitäten untersucht. Hierbei finden die Beeinträchtigungen des Patienten durch die Erkrankung und ihre Behandlung in emotionalen, seelischen und sozialen Bereichen selten eine Berücksichtigung. Doch gerade diese Aspekte sind für Patienten mit potentiell kurativer Therapiemöglichkeit von großer Bedeutung, da sie das Wohlbefinden der Patienten mindestens genauso positiv oder negativ beeinflussen können, wie die oben genannten Standardendpunkte [30].

Gerade beim lokalisierten Prostatakarzinom, für dessen Behandlung mehrere ähnlich effektive kurative Verfahren zur Verfügung stehen, gewinnt die Beurteilung

der Lebensqualität zunehmend an Bedeutung. Deshalb sollte die Kenntnis über die Beeinflussung der Lebensqualität durch das gewählte Verfahren essentiell zur Entscheidungsfindung beitragen. Besitzen Therapieverfahren vergleichbare Überlebensraten, sollte dasjenige gewählt werden, welches langfristig die höhere Lebensqualität garantiert. Ebenso wird eine Therapie eher nicht angewendet werden, wenn sie zur Verschlechterung der Lebensqualität bei vergleichbaren Überlebensraten führt [86]. Einigen Patienten mag die Aufrechterhaltung bzw. Verbesserung ihrer Lebensqualität sogar wichtiger erscheinen, als ihre Überlebenszeit zu verlängern [20].

Seit Entdeckung des prostataspezifischen Antigens stieg die Inzidenz des Prostatakarzinoms stark an, wobei dies nicht auf einen Anstieg der eigentlichen Erkrankung zurückgeführt wird, sondern allein auf der verbesserten Screeningmethode basiert. Es wird jedoch bis heute kontrovers über den tatsächlichen Nutzen der Prostatafrüherkennung diskutiert [6][89]. Das Screening hat zur Folge, dass das Prostatakarzinom häufiger und früher diagnostiziert wird und kurativ behandelte Patienten eine längere Lebensdauer nach erfolgreicher Frühererkennung und Behandlung erwarten können. Häufig ist gerade für diese im Vergleich jungen Patienten die Information über die zu erwartende Lebensqualität ausschlaggebend für die Wahl des anzuwendenden Therapieverfahrens [75].

Allein die Diagnose Prostatakarzinom kann für den bis dato asymptomatischen Patienten weitreichende Veränderungen in seiner psycho-sozialen Situation hervorrufen. Er kann z.B. Angst vor Schmerzen oder dem Tod entwickeln oder es entsteht ein Misstrauen gegenüber den eigenen Körperfunktionen [54][61]. Schon durch Screeninguntersuchungen allein wurden psychische Symptome wie Angst, Besorgnis und angespanntes Abwarten der Testergebnisse beschrieben [14][67]. Deshalb sollten die Veränderungen der Lebensqualität durch eine maligne Grunderkrankung in prospektiven Studien genauer untersucht werden, um den Patienten umfassend informieren zu können und ihm somit die Therapieentscheidung zu erleichtern.

Angesichts der erläuterten Wichtigkeit von Lebensqualitätsuntersuchungen für die Patienten erscheint es irritierend, dass bisher noch keine allgemeingültige Definition für Lebensqualität existiert. Weltweit anerkannt ist, dass es sich bei der Lebensqualität um ein multidimensionales Konstrukt handelt, das es dem Patienten ermöglicht zu einem bestimmten Zeitpunkt sein subjektives psychisches, physisches und soziales Befinden mitzuteilen [1]. In der Onkologie wird häufig auch von gesundheitsassoziierter Lebensqualität gesprochen, die den Einfluss der Erkrankung und deren Therapie auf physische, psychische und soziale Bereiche des Patienten berücksichtigt. Durch die weitgehende und weltweite Einigkeit über die

verschiedenen Bereiche („domains“) der Lebensqualität lässt sich das Fehlen einer einfachen Definition rechtfertigen [48].

Im Rahmen von klinischen Studien wird das Zielkriterium Lebensqualität mit Hilfe von Fragebögen gemessen. Diese berücksichtigen die verschiedenen Aspekte der Lebensqualität und ermöglichen es dem Patienten an Hand von verständlichen Fragen seine Situation selbst einzuschätzen und standardisiert zu bewerten. Die Vorstellung des für diese Studie verwendete Fragebogen QLQ-C30 der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) erfolgt im Kapitel Material und Methoden, in welchem auch der Umfang und die Multidimensionalität der Lebensqualität aufgezeigt werden (siehe Kapitel 2.5).

1.4 Zielsetzung

Um die Aussagekraft klinischer Studien um komplexe und patientenrelevante Endpunkte erweitern zu können, wird es in Zukunft erforderlich sein, die Lebensqualität als primären Endpunkt in Studien genauer zu untersuchen. Lebensqualität zeigt den Einfluss der Erkrankung und der Therapiefolgen auf die gesundheitsassoziierten Dimensionen des Lebens. Somit ist sie mehr als eine Auflistung prozentualer Häufigkeiten von Nebenwirkungen oder Komplikationen [85]. Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, muss sie prospektiv untersucht und longitudinal beobachtet werden.

Für den Patienten sind eine lange Überlebenszeit und die langfristige Erhaltung seiner Lebensqualität die wichtigsten Ziele in der Krankheitsbekämpfung [20]. Die Untersuchung des Verlaufes der Lebensqualität bei bestrahlten Prostatakarzinompatienten ist Ziel dieser Arbeit.

Hierzu wird in der vorliegenden Dissertation die Lebensqualität von primär konformal bestrahlten Prostatakarzinompatienten fünf Jahre nach Therapiebeginn anhand standardisierter Fragebögen untersucht und zusammen mit den Ergebnissen früherer Zeitpunkte im Verlauf dargestellt. Des Weiteren werden die Fünf-Jahres-Ergebnisse mit alterskorrelierten Daten aus der deutschen männlichen Allgemeinbevölkerung verglichen und innerhalb definierter Altersklassen interpretiert. Anhand dessen soll die Frage erörtert werden, ob die Bestrahlung im Verlauf Auswirkungen auf die Lebensqualität und Funktionsbereiche der Patienten hat und ob die Ergebnisse sich von denen gleichaltriger Gruppen unterscheiden. Die Interpretation der Ergebnisse der etablierten und weltweit eingesetzten Fragebögen wird mit Hilfe verschiedener publizierter Hilfsmittel und Interpretationsmöglichkeiten vorgenommen (siehe Kapitel 2.5.9), um die Ergebnisse adäquat und valide bewerten zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

In dieser Dissertation wird die Lebensqualität von Prostatakarzinompatienten fünf Jahre nach konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms untersucht. Die hierzu befragten Patienten sind Teil einer prospektiven longitudinalen Untersuchung von Lebensqualität und Symptomen vor, während und nach konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms. Für die Patienten, die für diese Studie zwischen November 2001 und April 2003 in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München rekrutiert wurden, sind die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien und Evaluationstermine definiert worden.

Einschlusskriterien:

- Perkutane, konformale, dreidimensional geplante Strahlentherapie der Prostata und ggf. der Samenblasen
- Primäre, adjuvante oder additive Bestrahlung
- Lokalisiertes Tumorstadium (cT1 - cT4 N0 M0)
- Strahlenbehandlung an der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie am Klinikum rechts der Isar in München
- Therapiezeitpunkt zwischen November 2001 und April 2003
- Beherrschung der deutschen Sprache
- Vorliegende Einverständniserklärung

Ausschlusskriterium:

- Bestrahlung aufgrund eines biochemischen oder klinischen Rezidivs nach radikaler Prostatektomie

Frühere Evaluationszeitpunkte

- Vor Therapiebeginn
- Nach 40 Gy Bestrahlungsdosis
- Nach 60 Gy Bestrahlungsdosis
- 2 Monate nach abgeschlossener Therapie
- 1 Jahr nach abgeschlossener Therapie
- 2 Jahre nach abgeschlossener Therapie

Die vorliegende Dissertation untersucht die Lebensqualität fünf Jahre nach abgeschlossener Strahlentherapie. Hierbei wurden zwei weitere Ausschlusskriterien definiert.

Ausschlusskriterien:

- Z.n. radikaler Prostatektomie
- Erster Fragebogen vor Therapiebeginn nicht ausgefüllt

2.2 Therapiekonzept

Alle Patienten erhielten eine konformale Bestrahlung mit 6 - 15 MeV Photonen eines Linearbeschleunigers. Diese wurde in vier bis fünf individuell angepassten Bestrahlungsfeldern appliziert, die mit Hilfe des HELAX TMS Planungssystems (Nucletron, Veenendaal, Niederlande) dreidimensional geplant wurden. Die Dosis wurde entsprechend den ICRU 50 Leitlinien (International Commission on Radiation Units and Measurements) [69] im Gewebe verschrieben, wobei das PTV min. 95%

und max. 107% der verschriebenen Dosis erhält.

Die, in der vorliegenden Dissertation untersuchten, primär bestrahlten Patienten erhielten 2,0 Gy pro Sitzung an fünf Tagen in der Woche. Die Höhe der Dosis und die Größe des Zielvolumens wurde anhand der Risikogruppen nach D'Amico (siehe Tabelle 1.2) ermittelt.

Bei Patienten mit einem Tumor des niedrigen Risikoprofils wurde die Prostata mit 70 Gy bestrahlt.

Bei Patienten mit einem Tumor des mittleren Risikoprofils wurde das Bestrahlungsfeld um die Samenblasenbasis erweitert und eine neoadjuvante Hormontherapie mit Beginn drei bis sechs Monate vor und Fortführung bis zum Ende der Strahlentherapie empfohlen.

Bei Patienten mit einem Tumor des hohen Risikoprofils erhöhte sich die Strahlendosis der Prostata und der Samenblasenbasis auf 74 Gy und diesen Patienten wurde zusätzlich zu der neoadjuvanten eine adjuvante Hormontherapie empfohlen.

Der im PTV enthaltene Sicherheitssaum betrug 1 cm in alle Richtungen. Bei 74 Gy wurde er im dorsalen Anteil auf 0,5 cm für die ersten 8 Gy verkleinert, um möglichen Nebenwirkungen vorzubeugen.

Des Weiteren wurde ein Rektumballon benutzt, wenn der Patient dies akzeptierte. Der Ballon wurde vor der Therapieplanung und vor jeder Bestrahlungsfraction in das Rektum eingeführt und mit 40 ml Luft gefüllt. Der rektale Ballon führt zu einer Verminderung der intra- und interfraktionellen Prostataverschieblichkeit [18] und zu einer Reduktion der Bestrahlungsdosis an der Rektumhinterwand [92][95].

2.3 Datenerhebung

Die Patienten wurden fünf Jahre nach erfolgter Therapie telefonisch kontaktiert. Hierbei erfolgte zuerst eine Erhebung des aktuellen soziodemographischen Status des Patienten (Familienstand, Berufstätigkeit, etc.). Darauf folgte eine allgemeine Anamnese, in der nach aktuellen Symptomen, vorhandenen Begleiterkrankungen und der aktuellen Medikation gefragt wurde.

Mit Hilfe des in der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie bereits etablierten Dokumentationsbogens wurden urologische und gastrointestinale Symptome, sowie die Sexualfunktion abgefragt (siehe A.1). Des Weiteren wurde der aktuelle Stand der Therapie mit Hilfe eines weiteren Dokumentationsbogens abgefragt (siehe A.2 und A.3). Hierbei wurde einzeln evaluiert, ob beim jeweiligen Patienten nach der Bestrahlung eine weitere Therapie erfolgt ist. Im Speziellen wurden hierbei eine adjuvante oder additive Hormontherapie, Therapie mit hochintensiv

fokussiertem Ultraschall, Chemotherapie, Operation, Kryotherapie, transurethrale Resektion der Prostata oder eine andere Art der Therapie berücksichtigt.

Der Kenntnisstand des Patienten bezüglich seines aktuellen PSA-Wertes und dem Progress seiner Erkrankung wurde erhoben. Konnte der Patient keine vollständigen Angaben machen, wurden die fehlenden Informationen über den Hausarzt bzw. behandelnden Urologen eingeholt.

Zur Beurteilung eines biochemischen Rezidivs wurde sowohl die ältere Klassifikation nach den ASTRO-Kriterien, als auch die neuere PHOENIX-Einteilung verwendet. Nach den Kriterien der ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) wurde 1997 ein biochemisches Rezidiv definiert, wenn es zu einem dreimaligen kontinuierlichen PSA-Anstieg über den Nadir (der tiefste posttherapeutische Wert) kommt. Der Zeitpunkt des Rezidivs wird auf das Datum zwischen Nadir und dem Wert des ersten Anstiegs in Folge gelegt [87].

Die neueren PHOENIX-Kriterien [31][83] definieren ein biochemisches Rezidiv ab dem Zeitpunkt, in dem der PSA-Wert um mehr als $2 \frac{ng}{ml}$ über den Nadir ansteigt.

Nach erfolgter telefonischer Befragung wurden dem Patienten zwei Fragebögen postalisch zugestellt. Hierbei handelte es sich um die deutsche Version des Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) und dem Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ–C30, siehe A.4 und A.5) der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC). Diese wurden vom Patienten ausgefüllt und mit einem beigelegten Rückantwortkuvert an die Klinik für Strahlentherapie zurückgeschickt. Da sich diese Dissertation ausschließlich auf den QLQ-C30 bezieht, wird dieser im folgenden Kapitel ausführlich besprochen. Die Auswertung der symptomsspezifischen Instrumente erfolgt in einer anderen Arbeit.

2.4 Dokumentation

Dank einer hausintern verfügbaren Client-Server Datenbank, die auf Basis von Microsoft Access und SQL-Server die Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen, Lebensqualität und Krankheitsverlauf nach dreidimensional geplanter, konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms erlaubt, konnten die Daten anonymisiert gespeichert und ausgewertet werden [93]. Außerdem wurde der aktuelle Status des Patienten in der jeweiligen Patientenakte vermerkt.

2.5 EORTC QLQ-C30

Im Jahre 1987 entwickelte die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) die erste Generation ihres Quality of Life Questionnaires – Core 30 (QLQ-C30). Dies geschah um umfangreiche, prospektive, randomisierte Multi-Center-Studien zur Evaluation der Lebensqualität durchführen zu können. Wie in den durch die Statuten der Organisation festgelegten Zielen beschrieben, sollte die Erforschung von Krebserkrankungen vorangetrieben werden, um die Behandlungsmöglichkeiten dahingehend zu verbessern, dass sowohl das Überleben, als auch die Lebensqualität der Krebspatienten gesteigert werden kann. Bis vor 20 Jahren wurde die Lebensqualität nur unzureichend und nicht standardisiert untersucht. Meist wurden hierbei nur die physischen Beeinträchtigungen durch die Krankheit berücksichtigt [2].

Die Forscher der EORTC legten die folgenden Anforderungen an den zu entwickelnden Lebensqualitäts-Fragebogen fest. Er soll tumorspezifisch sein, eine multidimensionale Struktur aufweisen und vom Patienten selbst in möglichst kurzer Zeit ausgefüllt werden können. Des Weiteren soll er unabhängig von kulturellen Faktoren der Patienten sein und die Möglichkeit bieten, sich mit Zusatzmodulen erweitern zu lassen und somit krankheits- und behandlungsspezifische Ergebnisse liefern zu können [28].

Der in dieser Studie verwendete Fragebogen der dritten Generation (QLQ-C30 Version 3) enthält fünf Funktionsskalen (physische, emotionale, soziale, kognitive Funktionsfähigkeit und Rollenfunktionsfähigkeit), eine Skala für die globale Lebensqualität, drei Symptomskalen (Schmerz, Fatigue und Übelkeit/Erbrechen), sowie sechs Skalen, in denen Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Obstipation, Diarrhoe und finanzielle Schwierigkeiten, die durch die Krankheit ausgelöst wurden, berücksichtigt sind [2].

Die fünf Funktionsskalen, die drei Symptomskalen und die Skala der globalen Lebensqualität bestehen aus je mindestens zwei Fragen. Die restlichen Skalen werden durch eine einzelne Frage erhoben. Aus den Antworten errechnet sich der sogenannte Score, der eine Bandbreite von 0 bis 100 abdeckt. Es ist jedoch zu beachten, dass dies kein intervallskaliertes, sondern vielmehr ein ordinalskaliertes Niveau darstellt. Genauer hierzu findet sich im Kapitel „Berechnung der Scores“. Ein hoher Punktestand in einem der fünf Funktionsskalen oder auf der Skala der globalen Lebensqualität drückt ein hohes Maß an Funktion bzw. einen hohen Grad an Lebensqualität aus. Bei den drei Symptomskalen und den sechs einzelnen Skalen bedeutet ein hoher Score dagegen eine hohe Ausprägung von Symptomen.

Die Vorteile des QLQ-C30 sind die ausführlich publizierte Entwicklung und Validierung über mehr als 20 Jahre [2], die Verfügbarkeit einer geprüften deutschen Übersetzung, die Möglichkeit der Interpretation anhand von umfangreichen Vergleichsdaten und die einfache Handhabbarkeit für die Patienten [36].

Im Folgenden werden die einzelnen Elemente des QLQ-C30 vorgestellt.

2.5.1 Physische Funktionsfähigkeit

Aus den ersten fünf Fragen des QLQ-C30 errechnet sich der Wert für die physische Funktionsfähigkeit (Abb. 2.1), welche die körperliche Beeinträchtigung misst.

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

Abbildung 2.1: Physische Funktionsfähigkeit

2.5.2 Rollenfunktionsfähigkeit

Die folgenden Fragen erheben die Rollenfunktionsfähigkeit im Alltag (Abb. 2.2), die Beeinträchtigungen während der Arbeit oder Freizeit erfasst. Alle folgenden Elemente beziehen sich auf den Status der letzten Woche vor der Befragung.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	1	2	3	4

Abbildung 2.2: Rollenfunktionsfähigkeit

2.5.3 Kognitive Funktionsfähigkeit

Anhand der kognitiven Funktionsfähigkeit (Abb. 2.3) werden Einschränkungen in der Konzentrations- und Merkfähigkeit gemessen.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
20. Hatten Sie Schwierigkeiten sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. auf das Zeitunglesen oder das Fernsehen?	1	2	3	4
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	1	2	3	4

Abbildung 2.3: Kognitive Funktionsfähigkeit

2.5.4 Emotionale Funktionsfähigkeit

Die emotionale Funktionsfähigkeit (Abb. 2.4) befasst sich mit der Gefühlswelt des Patienten und inwieweit diese beeinträchtigt ist.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
21. Fühlten Sie sich angespannt?	1	2	3	4
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	1	2	3	4
23. Waren Sie reizbar?	1	2	3	4
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	1	2	3	4

Abbildung 2.4: Emotionale Funktionsfähigkeit

2.5.5 Soziale Funktionsfähigkeit

Mit Hilfe der sozialen Funktionsfähigkeit (Abb. 2.5) werden Probleme gemessen, die bei der Interaktion des Patienten mit der Familie und mit Freunden auftreten.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
26. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr <u>Familienleben</u> beeinträchtigt?	1	2	3	4
27. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	1	2	3	4

Abbildung 2.5: Soziale Funktionsfähigkeit

2.5.6 Globale Lebensqualität

Die Skala der globalen Lebensqualität (Abb. 2.6) wird von den Fragen 29 und 30 des QLQ-C30 gebildet. Der Patient schätzt hierbei seinen Gesundheitszustand und seine Lebensqualität selbst ein. Ein Unterschied zu den zuerst genannten Funktionen besteht in der Breite der Antwortmöglichkeit.

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Fragen die Zahl zwischen 1 und 7 an, die am besten auf Sie zutrifft

29. Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

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

1	2	3	4	5	6	7
sehr schlecht						ausgezeichnet

Abbildung 2.6: Globale Lebensqualität

2.5.7 Symptomskalen

Die folgenden Symptomskalen bestehen aus drei Scores mit mehr als einer Frage (Abb. 2.7 bis 2.9) und sechs mit jeweils einer einzelnen Frage (Abb. 2.10 bis 2.15). Der Patient soll weiterhin seine Situation in der letzten Woche einschätzen.

Fatigue

Das häufig bei Tumorerkrankungen auftretende Symptom Fatigue (Abb. 2.7) wird mit insgesamt drei Fragen evaluiert.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
10. Mussten Sie sich ausruhen?	1	2	3	4
12. Fühlten Sie sich schwach?	1	2	3	4
18. Waren Sie müde?	1	2	3	4

Abbildung 2.7: Fatigue

Übelkeit/Erbrechen

Anhand zweier Fragen wird der Score für Übelkeit und Erbrechen (engl. Nausea/Vomiting, abgekürzt N/V) erhoben.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
14. War Ihnen übel?	1	2	3	4
15. Haben Sie erbrochen?	1	2	3	4

Abbildung 2.8: Nausea/Vomiting

Schmerz

Ebenfalls mit zwei Fragen wird nach aktuellen Schmerzen gefragt.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
9. Hatten Sie Schmerzen?	1	2	3	4
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	1	2	3	4

Abbildung 2.9: Schmerz

Einzelne Symptome

Mit Hilfe einzelner Fragen wird nach Kurzatmigkeit (Abb. 2.10), Schlaflosigkeit (Abb. 2.11), Appetitlosigkeit (Abb. 2.12), Verstopfung (Abb. 2.13), Durchfall (Abb. 2.14) und finanziellen Schwierigkeiten (Abb. 2.15) gefragt.

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
8. Waren Sie kurzatmig?	1	2	3	4

Abbildung 2.10: Dyspnoe

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	1	2	3	4

Abbildung 2.11: Insomnia

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
13. Hatten Sie Appetitmangel?	1	2	3	4

Abbildung 2.12: Appetitlosigkeit

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
16. Hatten Sie Verstopfung?	1	2	3	4

Abbildung 2.13: Obstipation

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
17. Hatten Sie Durchfall?	1	2	3	4

Abbildung 2.14: Diarrhoe

Während der letzten Woche:	Überhaupt			
	nicht	Wenig	Mässig	Sehr
28. Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	1	2	3	4

Abbildung 2.15: Finanzielle Schwierigkeiten

2.5.8 Berechnung der Scores

Um den erwünschten Bereich von 0 bis 100 zu erhalten, wird zuerst ein sogenannter Raw-Score errechnet, der daraufhin linear transformiert wird, wodurch man den Score erhält. Der Raw-Score ist der Mittelwert der Antworten auf die jeweiligen Fragen eines jeden Scores. Vom Raw-Score wird daraufhin eins subtrahiert und durch die sogenannte Range geteilt. Diese stellt die Differenz zwischen dem größten („Sehr“ bzw. „Ausgezeichnet“) und dem kleinsten Wert („Überhaupt nicht“ bzw. „Sehr schlecht“) der beantworteten Frage dar, d.h. bei der globalen Lebensqualität entspricht die Range sechs, bei allen anderen Skalen drei.

Handelt es sich um die Skala der globalen Lebensqualität oder eine der Symptomskalen wird das Ergebnis nun mit 100 multipliziert und man erhält einen Wert zwischen 0 und 100.

Bei den Funktionsskalen wird das Zwischenergebnis von eins subtrahiert und dann mit 100 multipliziert um den Score zu erhalten.

Mathematisch lässt sich die Berechnung der Scores folgendermaßen darstellen:

$$RawScore = \frac{I_1 + I_2 + \dots + I_n}{n}$$

I_n = Wert der Antwort auf die jeweilige Frage; n = Anzahl der Fragen

Skala der globalen Lebensqualität bzw. Symptomskala bzw. einzelnes Element:

$$Score = \frac{RawScore - 1}{Range} * 100$$

Funktionsskala:

$$Score = \frac{1 - (RawScore - 1)}{Range} * 100$$

Nun wird auch ersichtlich, warum die Skala zwar von 0 bis 100 reicht, jedoch kein Intervallskalenniveau besitzt. Je nach Anzahl der Fragen pro Skala lassen sich unterschiedlich viele Punkte auf dieser erreichen, d.h. je mehr Fragen eine Skala beinhaltet, desto mehr Möglichkeiten gibt es. Bei den Skalen, die nur aus einer Frage bestehen (z.B. Diarrhoe) gibt es somit nur vier erreichbare Scores, nämlich 0, 33, 67 und 100. Bei der Skala mit den meisten Fragen (physische Funktionsfähigkeit) können dagegen 16 verschiedene Scores erreicht werden (0, 7, 13, 20, 27, 33, 40, 47, 53, 60, 67, 73, 80, 87, 93, 100). Dies gilt aber nur für den einzelnen Patienten.

2.5.9 Interpretation der Scores

Werden größere Patientenkollektive untersucht, lässt sich für die Funktionen, Symptome und die Lebensqualität ein Mittelwert berechnen. Dieser liefert den Durchschnittswert der Population, der nun nicht, wie der Score eines einzelnen Patienten, schrittweise zwischen 0 und 100 springt, sondern sich, je nach Kollektivgröße, relativ frei auf der Skala bewegt. Deshalb stellt sich die Frage wie Veränderungen eines Scores im Verlauf bzw. im Vergleich mit anderen Datensätzen interpretiert werden können. Wie ist ein Anstieg oder ein Abfall von beispielsweise 5 Punkten auf der Skala zu deuten? Handelt es sich dabei schon um eine signifikante Veränderung und wenn ja, ist diese klinisch messbar, also für den Patienten relevant?

Hierzu gibt es in der Literatur verschiedene Interpretationsvorschläge, die über die übliche mathematisch-statistische Berechnung eines Signifikanzniveaus hinausgehen. Ein Signifikanzniveau ermöglicht zwar die Angabe, ob ein Unterschied zwischen zwei Werten statistisch signifikant ist, den Grad der Veränderung vermag es jedoch nicht quantitativ angeben zu können. Genau diese Bewertung der Veränderung ist aber essentiell, da sie dem Patienten anschaulicher zu vermitteln ist, als eine abstrakte mathematische Interpretation. Außerdem ist die Berechnung der statistischen Signifikanz maßgeblich von der Größe der beobachteten Population abhängig. Deshalb eignet sie sich nur ungenügend dafür, die klinische Relevanz der Scoreveränderung abzuschätzen [29]. Erschwerend kommt hinzu, dass die Auffassungen, wie „klinische Relevanz“ zu definieren ist, je nach Betrachter, unterschiedlich ausfällt. Ärzte sprechen von klinischer Relevanz, wenn sie durch eine Veränderung des Patientenzustandes zu einer Intervention angehalten werden. Für Sozial- und Gesundheitsökonomien sind dagegen schon weniger gravierende Veränderungen klinisch relevant, da diese mit sehr hohen Patientenzahlen erhoben werden. Somit betreffen bereits kleine Veränderungen sehr viele Personen. Darüber hinaus decken sich alle diese Sichtweisen nicht zwangsläufig mit der Art und Weise, wie Patienten eine klinisch relevante Veränderung empfinden. Hier spielen viele individuell-spezifische Faktoren eine Rolle [72].

Effektstärke

Eine weitverbreitete Möglichkeit die statistische Signifikanz quantitativ zu bewerten, ist die Berechnung der Effektstärke nach Cohen [19]. Zwar handelt es sich hierbei auch um einen mathematisch-statistischen Vergleichswert, dieser ist aber von der ursprünglichen Stichprobengröße unabhängig. Im Fall dieser Dissertation,

in dem dieselbe Population zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten hinsichtlich einer Veränderung des Scores untersucht werden soll, berechnet sich die Effektgröße wie folgt [19]:

$$d = \frac{|\mu_1 - \mu_2|}{SD}$$

d = Effektstärke

μ_1 = Mittelwert zum Zeitpunkt 1; μ_2 = Mittelwert zum Zeitpunkt 2

SD = Standardabweichung zum Zeitpunkt 1

Cohen [19] schlägt zur Interpretation folgende Einteilung vor. Er betont aber, dass diese willkürlich gewählt wurde und nur verwendet werden soll, wenn keine bessere Abschätzung zur Verfügung steht:

Tabelle 2.1: Effektstärke nach Cohen

Effektstärke	Interpretation
0,2 - 0,5	klein
0,5 - 0,8	moderat
$\geq 0,8$	groß

King [50] zeigte 2001 eine weitgehende Übereinstimmung der empirischen, QLQ-C30-spezifischen Ergebnisse mit Cohens Vorschlag, weshalb dieser hier als Grundlage verwendet wird.

Interpretation nach Osoba et al.

David Osoba und seine Arbeitsgruppe erstellten 1998 eine Studie [72], die die klinische Relevanz der numerischen Veränderungen der Lebensqualitätsscores untersucht. Hierfür erhoben Osoba et al. die Lebensqualität (QLQ-C30) von Brust- und Lungenkrebspatienten zusammen mit einem Fragebogen, der die subjektive Veränderung der Patienten abfragt. Die Ergebnisse dieses Subjective Significance Questionnaire (SSQ) wurden dann mit denen des QLQ-C30 verglichen. Osoba et al. kamen zu den nachfolgend dargestellten Ergebnissen.

Für Patienten, die ihre Veränderung im SSQ mit „keiner Veränderung“ angaben, unterschied sich die durchschnittliche Veränderung in der entsprechenden QLQ-C30-Skala nicht signifikant von null.

Wurde die Veränderung als „wenig“ angegeben, betrug die durchschnittliche Veränderung im QLQ-C30 5-10 Punkte. Hierbei spielte es keine Rolle, ob die Veränderung als besser oder schlechter empfunden wurde.

Eine „mäßige“ Veränderung war bei 10-20 Punkten Unterschied zu verzeichnen. Ab 20 Punkten Differenz gaben die Patienten eine „große“ Veränderung ihres subjektiven Empfindens an.

Tabelle 2.2: Interpretation nach Osoba et al., J Clin Oncol 1998

Differenz der Scores	klinische Interpretation
< 5 Punkte	keine Veränderung
5-10 Punkte	wenig Veränderung
10-20 Punkte	mäßige Veränderung
> 20 Punkte	große Veränderung

Interessanterweise lieferten Untersuchungen, die mit unterschiedlichen Methoden die Entwicklung der Lebensqualität bei unterschiedlichen Erkrankungen verfolgten, immer wieder ähnliche Ergebnisse. Der Unterschied, ab welchem Patienten eine subjektive Veränderung empfinden, lag meistens zwischen 5 und 10% des Skalenumfangs [17][37][49]. Dies veranlassten Osoba et al. 2005 zu einer Verallgemeinerung ihrer Ergebnisse, in dem sie 10% des Skalenumfangs als Cut-Off-Wert empfahlen, da es bei diesem weniger wahrscheinlich ist, falsch-positive Ergebnisse mit einzuschließen [73]. Für die vorliegende Dissertation wird eine klinische relevante Veränderung der QLQ-C30-Scores ab einer Differenz von ≥ 10 Punkten definiert. Diese Differenz von 10 und mehr Punkten entspricht einer Veränderung $\geq 10\%$ auf einer Skala des QLQ-C30 (Spannweite 0–100).

Statistische Interpretation

Wie in Kapitel 2.6 beschrieben wird das Signifikanzniveau der statistischen Tests auf 0,050 festgelegt, d.h. ab dieser Wahrscheinlichkeit wird die Nullhypothese abgelehnt. Somit besteht eine 5%-ige oder kleinere Wahrscheinlichkeit die Nullhypothese fälschlicherweise abzulehnen. Die Nullhypothese nimmt an, dass zwischen den zu vergleichenden Datensätzen kein Unterschied besteht.

Klinische Relevanz

Berücksichtigt man die vorgeschlagenen Interpretationsverfahren, erscheint es sinnvoll, von einer klinisch relevanten Veränderung zu sprechen, wenn alle angebotenen Interpretationsmöglichkeiten für eine mindestens moderate bzw. mäßige Veränderung sprechen. Das trifft für die Effektstärke ab einem Wert $\geq 0,5$ zu. Bei Osoba et al. bedarf es einer Differenz von 10 Punkten oder mehr. Hinsichtlich der statistischen Mittel muss eine deutliche Signifikanz vorliegen, d.h. der p-Wert muss kleiner als 0,050 sein. Im Folgenden wird von einer klinischen Relevanz ausgegangen, wenn diese Kriterien bei allen drei Verfahren erfüllt sind.

Allerdings beschränkt sich diese Interpretation auf Scores, die sich aus mindestens zwei oder mehr Fragen zusammensetzten, da sonst die oben genannten Interpretationsmöglichkeiten zu ungenau sind. Demnach sind die einzelnen Symptome (siehe Kapitel 2.5.7) von der Prüfung auf klinische Relevanz ausgenommen. Die Daten dieser Scores werden zur vollständigen Darstellung der Ergebnisse im Folgenden mit angegeben.

2.6 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte unter Verwendung des Programms SPSS Statistics 17.0. Hierbei wurden die Funktionen der deskriptiven Statistik benutzt. Des Weiteren erfolgte für jeden Score des QLQ-C30 der nicht-parametrische Test für k verbundene Stichproben (Friedman-Test) für die Erhebungen vor der Therapie, sowie ein, zwei und fünf Jahre nach erfolgter Bestrahlung.

Bei statistischer Signifikanz des Friedman-Tests erfolgte der nicht-parametrische Test für zwei verbundene Stichproben (Wilcoxon-Test) für die Zeitpunkte ein, zwei und fünf Jahre nach Bestrahlung jeweils im Bezug zum Status vor der Bestrahlung. Der Friedman- und der Wilcoxon-Test wurden ausgewählt, weil die erhobenen Daten nicht normalverteilt sind. Das Signifikanzniveau liegt bei allen Tests bei 5%. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt.

Bei statistisch signifikantem Friedman-Test wird für den Fünf-Jahres-Wert das Ergebnis des Wilcoxon-Test sowohl grafisch, als auch textlich wiedergegeben. Für die Evaluationszeitpunkte ein und zwei Jahre nach Therapieende wird der p-Wert des Wilcoxon-Tests bei statistischer Signifikanz zur Ergänzung nur in der grafischen Darstellung angegeben. Zusätzlich werden die Effektstärke (siehe Tabelle 2.1) und die Interpretation nach Osoba (siehe Tabelle 2.2) für die Differenz zwischen Ausgangswert und Fünf-Jahres-Wert angegeben.

Beim Vergleich mit Referenzdaten aus der Allgemeinbevölkerung werden die Mittelwerte des vorliegenden und des erwarteten Datensatzes mit Hilfe des T-Tests auf einen statistisch signifikanten Unterschied geprüft. Das Signifikanzniveau liegt ebenfalls bei 5%. Dies ergibt auf der einen Seite sehr viele Tests, auf der anderen Seite geschieht dies aus rein explorativen Gründen. Eine Interpretation erfolgt immer nur unter Einbeziehung der Effektstärke und der Differenz der verglichenen Mittelwerte.

2.7 Darstellung der Ergebnisse

Nach einer ausführlichen Darstellung des soziodemographischen Status, der chronischen Begleiterkrankungen, der krankheitsspezifischen Merkmale, der Rücklaufquote und des aktuellen Status fünf Jahre nach Therapieende, werden die Ergebnisse der einzelnen Scores des QLQ-C30 vorgestellt. Die graphische Darstellung der Scoreentwicklung über den Beobachtungszeitraum von fünf Jahren erfolgt mit der Hilfe von Fehlerbalken. Zusätzlich zum Mittelwert wird dessen einfacher Standardfehler mit dargestellt. Es werden bei jedem dargestellten Evaluationszeitpunkt (vor Therapie, ein, zwei und fünf Jahre nach Therapie) alle Patienten berücksichtigt, die zu diesem Zeitpunkt den Fragebogen ausgefüllt haben. Die Größe des Patientenkollektivs jedes Zeitpunktes wird unterhalb des jeweiligen Fehlerbalkens angegeben.

Bei den beiden statistischen Tests (Friedmann und Wilcoxon) werden nur die Daten jener Patienten verglichen, die in jedem der für den Test relevanten Zeitpunkte den Fragebogen ausgefüllt haben. Beim Friedmann-Test muss somit jeder Patient den QLQ-C30 vor, sowie ein, zwei und fünf Jahre nach Therapie vollständig ausgefüllt haben. Beim Wilcoxon-Test muss dies für den Fragebogen vor und fünf Jahre nach Therapie zutreffen. Deshalb werden beim Friedmann-Test weniger Patienten berücksichtigt.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchte Patientengruppe

Ursprünglich umfasste die Patientengruppe der prospektiven longitudinalen Lebensqualitätsuntersuchung 148 Prostatakarzinompatienten. Insgesamt erfüllten 28 Patienten die Einschlusskriterien (siehe Kapitel 2.1) nicht, weil 18 Patienten die Teilnahme verweigerten, acht keine ausreichende Kenntnis der deutschen Sprache hatten und bei zweien eine psychische Erkrankung vorlag, die eine Bearbeitung der Fragebögen unmöglich machte.

Von den verbleibenden 120 verpassten es zehn Patienten, den ersten Fragebogen vor der Therapie auszufüllen. Der dadurch fehlende prätherapeutische Status führte zum Ausschluss aus der longitudinalen Analyse. Von den verbleibenden 110 Patienten wurden 78 primär bestrahlt und 32 additiv oder adjuvant behandelt.

Da sich diese Dissertation mit dem Verlauf der Lebensqualität bei primär bestrahlten Prostatakarzinompatienten beschäftigt, werden im Folgenden die 78 ($\hat{=}$ 100%) Patienten besprochen, die eine primäre konformale Strahlentherapie der Prostata erhielten (siehe Ausschlusskriterien in Kapitel 2.1).

3.1.1 Soziodemographie

Die soziodemographischen Daten der Patienten vor dem Beginn der strahlentherapeutischen Behandlung sind in Tabelle 3.1 dargestellt.

Tabelle 3.1: Soziodemographie

N	78
Medianes Alter (Spannweite)	70 (51 – 86)
Schulbildung	
Hauptschulabschluss	1 (1%)
Mittlere Reife	6 (8%)
Berufsschulabschluss	37 (47%)
Abitur	10 (13%)
Studium	21 (27%)
Keine Angabe	3 (4%)
Familienstand	
Ledig	9 (12%)
Verheiratet/Partner	64 (82%)
Keine Angaben	5 (6%)
Kinder	
Ja	60 (77%)
Nein	11 (14%)
keine Angabe	7 (9%)
Berufstätig	5 (6%)

3.1.2 Chronische Begleiterkrankungen

Die Patienten wurden vor Therapiebeginn mündlich über das Vorliegen vorhandener Begleiterkrankungen gefragt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.2 dargestellt. Unter kardiovaskulären Erkrankungen fallen koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck und periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Tabelle 3.2: Chronische Begleiterkrankungen vor Strahlentherapie

N	78
kardiovaskuläre Erkrankungen	48 (62%)
Darmerkrankungen	13 (17%)
Lungenerkrankungen	8 (10%)
Diabetes mellitus	10 (13%)
Depression	2 (3%)
Sekundär malignom	9 (12%)
≥ 2 Krankheiten	34 (44%)

Bei der Befragung fünf Jahre nach Therapieende wurden die Patienten ebenfalls nach Begleiterkrankungen gefragt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3.3 dargestellt.

Tabelle 3.3: Chronische Begleiterkrankungen fünf Jahre nach Strahlentherapie

N	66
kardiovaskuläre Erkrankungen	50 (76%)
Darmerkrankungen	6 (9%)
Lungenerkrankungen	5 (8%)
Diabetes mellitus	14 (21%)
Depression	2 (3%)
Muskuloskelettale Erkrankungen	7 (12%)
≥ 2 Krankheiten	26 (40%)

3.1.3 Krankheitsspezifische Merkmale

In Tabelle 3.4 werden TNM-Stadium, PSA-Wert, Gleason-Score, Risikogruppe, Gesamtdosis und Art der Hormontherapie der Patienten vor dem Beginn der Strahlentherapie dargestellt.

Tabelle 3.4: Krankheitsspezifische Merkmale

N	78
Tumorstadium	
cT1	6 (7,7%)
cT2	49 (62,8%)
cT3	22 (28,2%)
cT4	1 (1,3 %)
Medianer PSA-Wert in $\frac{ng}{ml}$	8,3
(Spannweite)	(2,4 – 90,2)
Gleason-Score	
2–6	39 (50,0%)
7	29 (37,2%)
8–10	8 (10,3%)
keine Angaben	2 (2,6%)
Risikogruppe (siehe Tabelle 1.2)	
Niedriges Risiko	31 (40%)
Mittleres Risiko	19 (24%)
Hohes Risiko	28 (36%)
Gesamtdosis	
65 Gy	1 (1,3%)
70 Gy	60 (77%)
74Gy	17 (22%)
Neoadjuvante Hormontherapie	
GnRH-Analogen	65 (83,3%)
Antiandrogene Blockade	33 (42,3%)
Kombination	25 (32%)

3.1.4 Rücklaufquote

Acht Patienten (10%) sind fünf Jahre nach erfolgter Therapie verstorben. An die restlichen 70 Patienten wurden nach vorangehender telefonischer Konsultation die Fragebögen verschickt. Insgesamt schickten 66 Patienten die ausgefüllten Fragebögen zurück, d.h. die Rücklaufquote zum Fünf-Jahres-Zeitpunkt ist mit 94% der überlebenden Patienten hoch. Zwei Patienten (3%) verweigerten die Teilnahme, ein Patient (1%) war unauffindbar ins Ausland verzogen und ein weiterer Patient (1%) hatte zwischenzeitlich einen so schweren Apoplex erlitten, dass er die Fragebögen nicht ausfüllen konnte. Bezogen auf die ursprünglich teilnehmenden 78 primär bestrahlten Patienten, beträgt die Rücklaufquote 85%.

3.1.5 Status fünf Jahre nach primärer Therapie

Der aktuelle Status der zum Fünf-Jahres-Zeitpunkt befragten Patienten ist in Tabelle 3.5 dargestellt. Die Definitionen eines biochemischen Rezidivs finden sich in Kapitel 2.3.

Tabelle 3.5: Status fünf Jahre nach primärer Therapie

N	66
Medianes Alter (Spannweite)	75 (56 – 92)
Familienstand	
Ledig	10 (15%)
Verheiratet/Partner	56 (85%)
Berufstätig	2 (3%)
Lokales Rezidiv	1 (2%)
Lymphknotenrezidiv	2 (3%)
Fernmetastasen	5 (8%)
Biochemisches Rezidiv	
ASTRO-Kriterien	17 (26%)
PHOENIX-Kriterien	14 (21%)
Aktuelle Hormontherapie	13 (20%)
aufgrund PSA-Anstiegs	10 (15%)

3.2 Globale Lebensqualität

Der Verlauf des Scores der globalen Lebensqualität ist in Abb. 3.1 dargestellt. Die Grafik enthält für jeden Befragungszeitpunkt alle Patienten, welche die Fragen 29 und 30 des QLQ-C30 zum jeweiligen Zeitpunkt beantworteten.

Vor dem Beginn der Strahlentherapie liegt der Mittelwert des Scores bei 68,3 Punkten. Zu diesem Zeitpunkt beantworteten 76 Patienten alle Fragen zur globalen Lebensqualität. Bei der aktuellen Befragung, bei der insgesamt 65 Patienten die Fragen der globalen Lebensqualität beantworteten, ist er um 4,1 auf 72,4 Punkte gestiegen. Der Friedman-Test, der Änderungen der globalen Lebensqualität über die Zeit erfasst, ist für die 58 Patienten, die den Fragebogen zu allen vier Zeitpunkten ausgefüllt haben, signifikant ($p = 0,016$). Allerdings zeigt der Wilcoxon-Test keine Signifikanz beim Vergleich der Fünf-Jahres-Daten mit den prätherapeutischen Werten ($N=65$). Bei der Berechnung der Effektstärke ergibt sich für den Befragungszeitpunkt fünf Jahre nach Therapiende bezogen auf den prätherapeutischen Mittelwert ein Wert von 0,18.

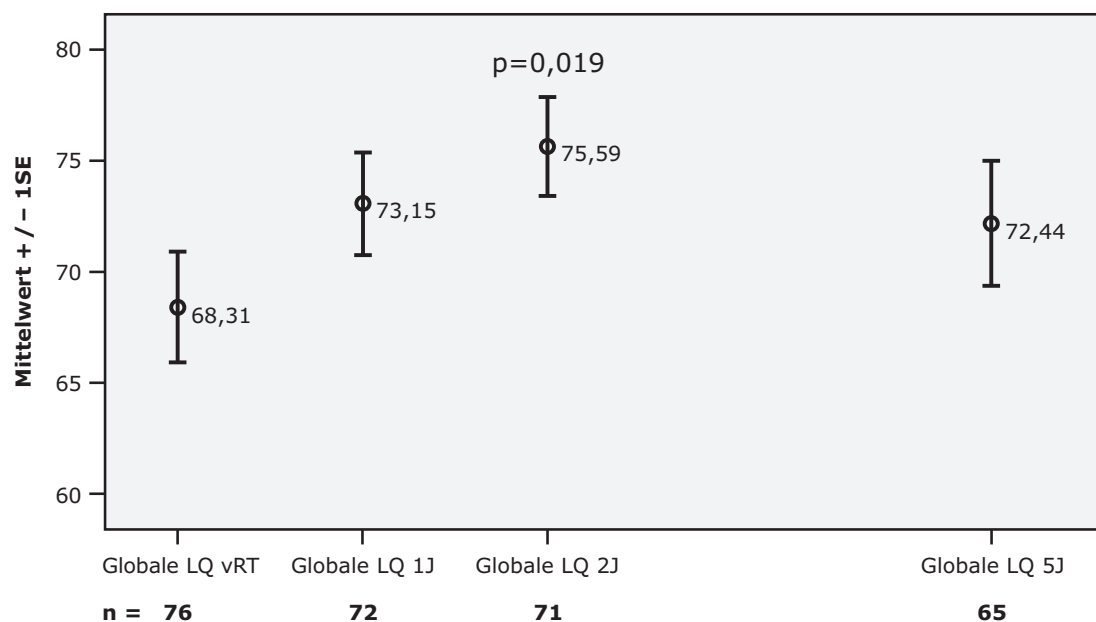


Abbildung 3.1: Verlauf Globale Lebensqualität

3.3 Physische Funktionsfähigkeit

Der Friedman-Test für Veränderungen über den gesamten Beobachtungszeitraum ist für die 60 Patienten, bei denen zu allen vier Zeitpunkten der Score vorliegt, hochsignifikant ($p \leq 0,001$). Der Wilcoxon-Test zwischen prätherapeutischen und Fünf-Jahres-Wert ergibt ebenfalls einen hochsignifikanten Unterschied ($p \leq 0,001$ bei $N=66$). Der Score fiel innerhalb von fünf Jahren von prätherapeutisch 89,4 Punkten um 9,6 Punkte auf 79,8. Die Effektstärke zwischen diesen beiden Zeitpunkten ist mit 0,64 im mäßigen Bereich. Die in Kapitel 2.5.9 beschriebenen Kriterien einer klinischen Relevanz sind erfüllt.

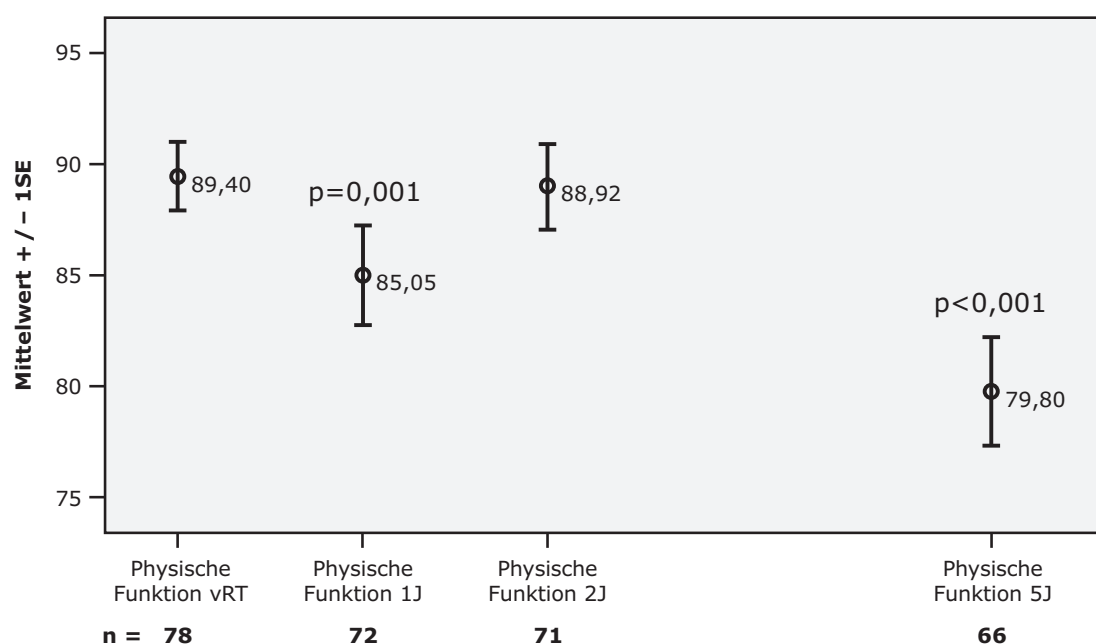


Abbildung 3.2: Verlauf Physische Funktionsfähigkeit

3.4 Rollenfunktionsfähigkeit

In Abb. 3.3 wird die Veränderung der Mittelwerte der Rollenfunktionsfähigkeit (Abb. 2.2) über die Beobachtungszeit dargestellt. Der Friedman-Test für Veränderungen der Scores über alle Evaluationszeitpunkte ist mit 0,003 signifikant ($N=60$). Nach fünf Jahren fällt der Mittelwert um 8,85 Punkte bei einer Effektstärke von 0,43. Der Wilcoxon-Test zwischen Fünf-Jahres-Wert und prätherapeutischen Mittelwert ist mit $p = 0,004$ ebenfalls signifikant ($N=66$). Allerdings sind die in Kapitel 2.5.9 beschriebenen Kriterien einer klinischen Relevanz nicht erfüllt.

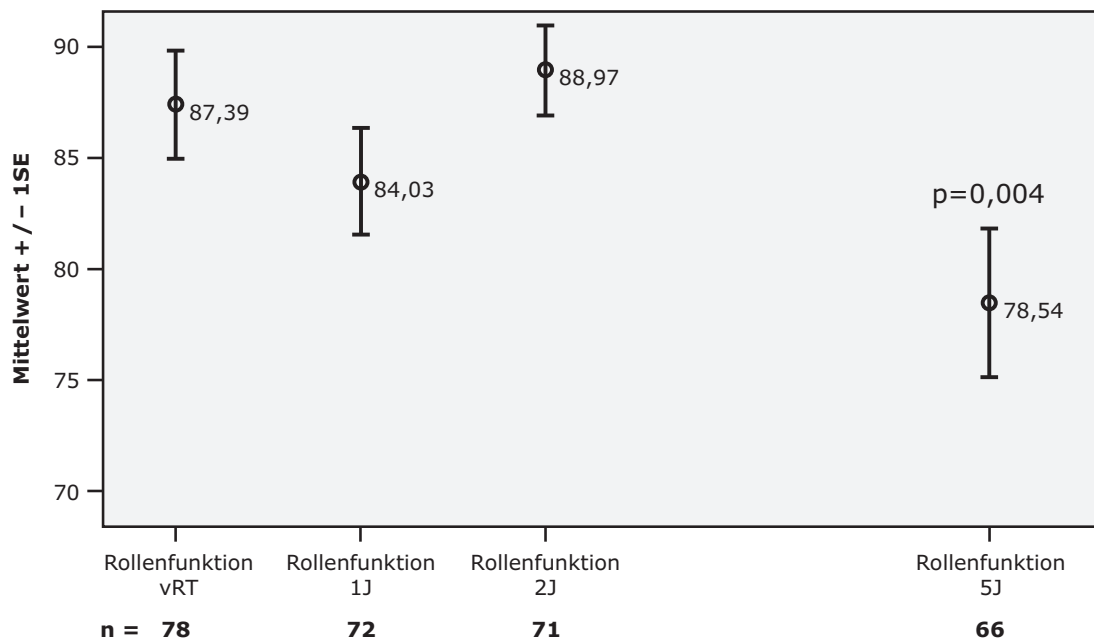


Abbildung 3.3: Verlauf Rollenfunktionsfähigkeit

3.5 Kognitive Funktionsfähigkeit

Der Friedman-Test für Veränderungen der kognitiven Funktionsfähigkeit über die Beobachtungszeit (Abb. 2.3) ist mit 0,012 signifikant (N=59). Ein Abfall von 5,9 Punkten im Vergleich zum Ausgangswert bei einer Effektstärke von 0,26 ist nach fünf Jahren zu verzeichnen. Der Wilcoxon-Test für diese beiden Evaluationszeitpunkte ist nicht signifikant (N=66).

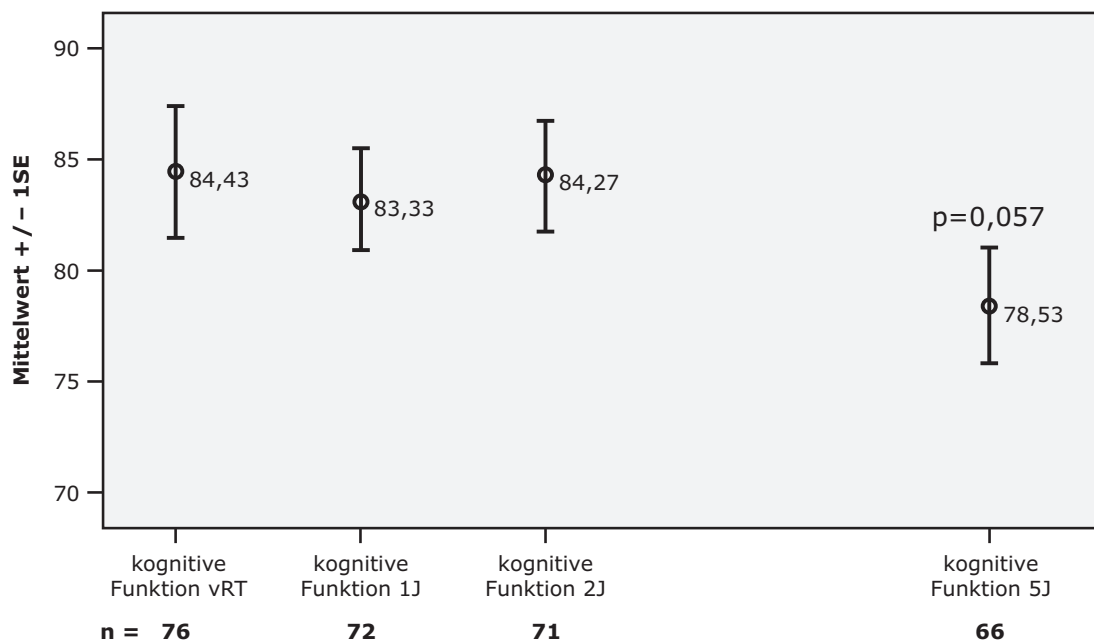


Abbildung 3.4: Verlauf Kognitive Funktionsfähigkeit

3.6 Emotionale Funktionsfähigkeit

Die emotionale Funktionsfähigkeit (Abb. 2.4) wird im Verlauf in Abb. 3.5 gezeigt. Der Friedman-Test ist mit 0,001 hochsignifikant.

Fünf Jahre nach Therapieende liegt der Score der emotionalen Funktionsfähigkeit annähernd auf Ausgangsniveau. Der Wilcoxon-Test für den Wert vor und fünf Jahre nach der Behandlung zeigt keine Signifikanz (N=66). Die Effektstärke liegt bei 0,11.

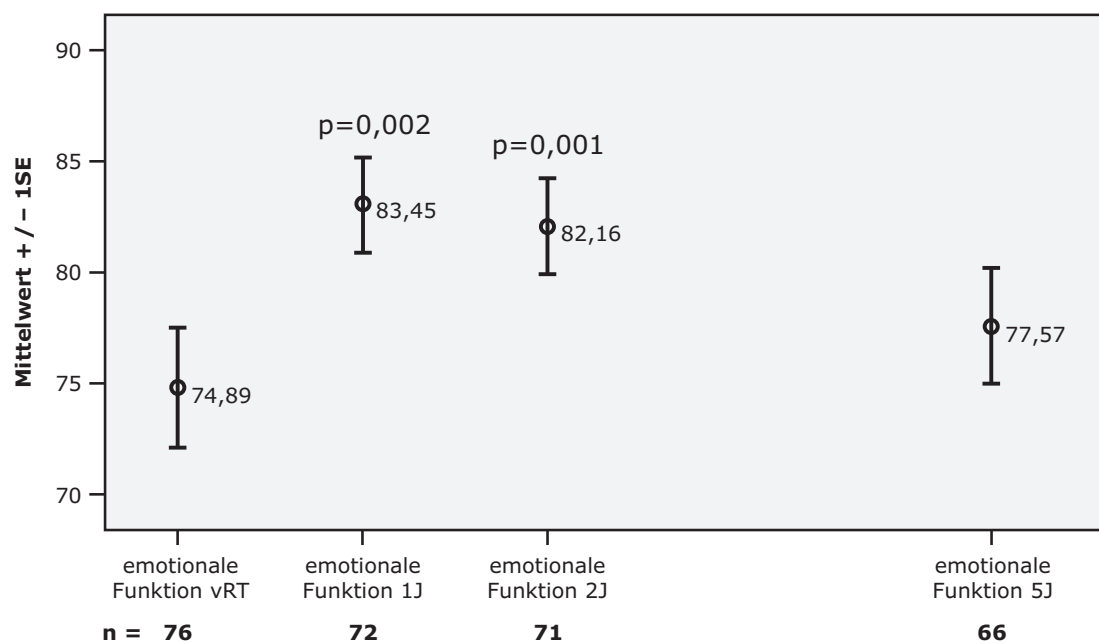


Abbildung 3.5: Verlauf Emotionale Funktionsfähigkeit

3.7 Soziale Funktionsfähigkeit

Die Mittelwerte der sozialen Funktionsfähigkeit (Abb. 2.5) sind im Verlauf in Abb. 3.6 abgebildet. Der Friedman-Test über den gesamten untersuchten Zeitraum ist nicht signifikant (N=59). Zwischen prätherapeutischem und Fünf-Jahres-Wert ergibt sich eine Differenz von 4,66 und eine Effektstärke von 0,21 (N=66).

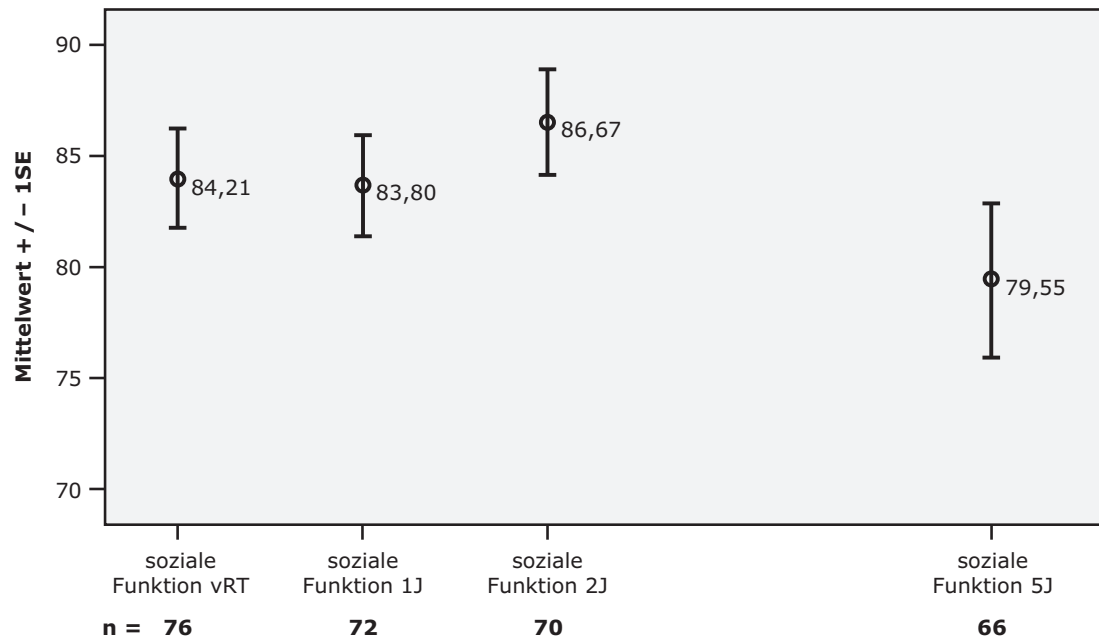


Abbildung 3.6: Verlauf Soziale Funktionsfähigkeit

3.8 Symptomskalen

Die Ergebnisse der Symptome werden ebenfalls vollständig dargestellt, allerdings ohne diese im weiteren Verlauf zu interpretieren und zu diskutieren. Dies hat zum einen den Grund, dass sich für die meisten angegebenen Symptome keine Hypothese ergibt, die erklären kann, warum sich diese Symptome aufgrund der Strahlentherapie oder des Prostatakarzinoms über die Zeit ändern sollten. Zum anderen besteht der Großteil der Scores nur aus einer einzelnen Frage. Dies macht eine Interpretation der Differenz sehr ungenau und schwierig.

3.8.1 Fatigue

Der Langzeitverlauf des Fatigue-Syndroms (Abb. 2.7) ist in Abb. 3.7 dargestellt. Der Friedman-Test ist für die 60 Patienten, die zu allen Evaluationszeitpunkten die drei Fragen beantwortet haben, nicht signifikant. Für die Werte vor und fünf Jahre nach strahlentherapeutischer Behandlung ergibt sich eine Differenz von 3,3 Punkten und eine Effektstärke von 0,14 (N=66).

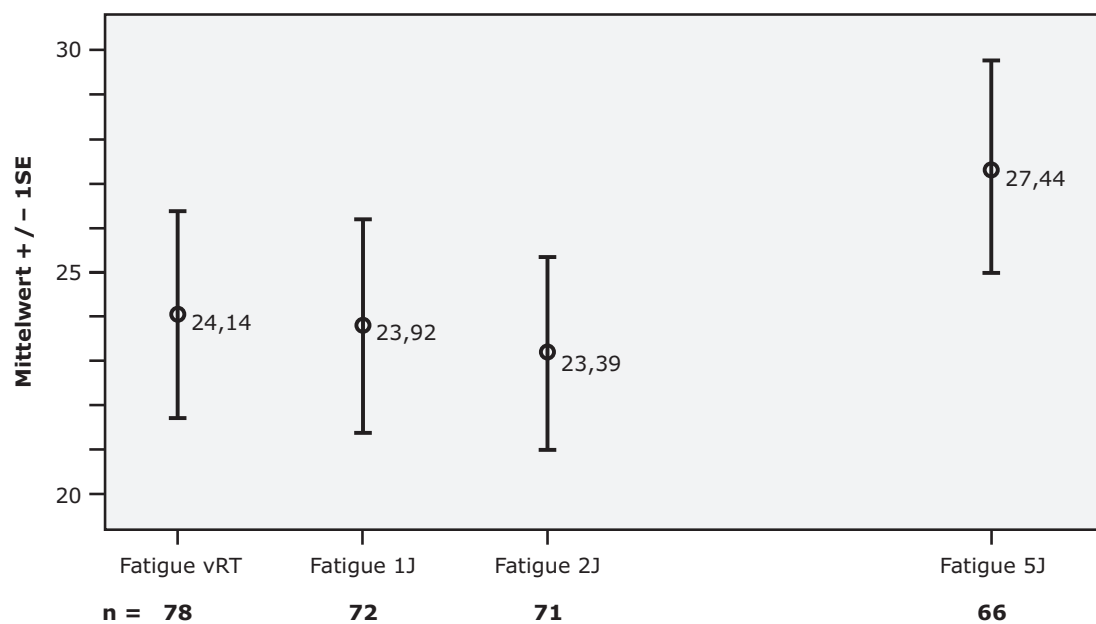


Abbildung 3.7: Verlauf Fatigue

3.8.2 Übelkeit/Erbrechen

Der Score Übelkeit/Erbrechen (Abb. 2.8) bzw. Nausea/Vomiting (N/V) zeigt fünf Jahre nach Therapieende (Abb. 3.8) eine Differenz zum Ausgangswert von 2,51 Punkten und eine Effektstärke von 0,56 (N=66). Der Friedman-Test ist nicht signifikant (N=60).

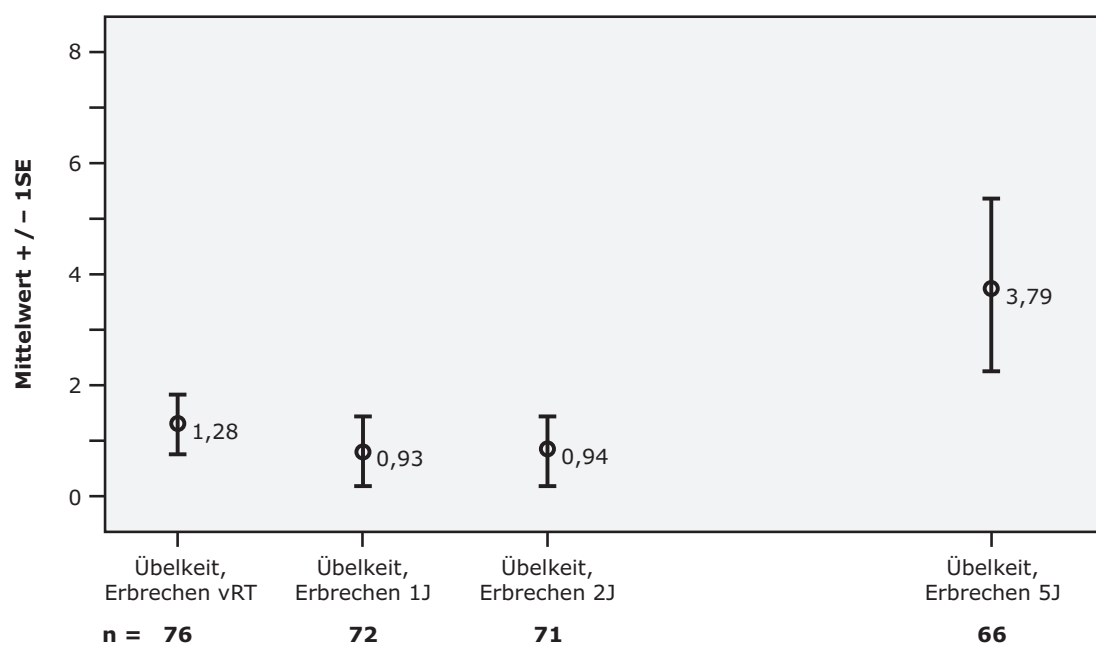


Abbildung 3.8: Verlauf Nausea/Vomiting

3.8.3 Schmerz

Fünf Jahre nach Therapieende steigt der Mittelwert des Schmerzscores (Abb. 2.9) um 6,12 Punkte bei einer Effektstärke von 0,27 an (Abb. 3.9, N=66). Der Friedman-Test ist für die 60 berücksichtigten Patienten nicht signifikant.

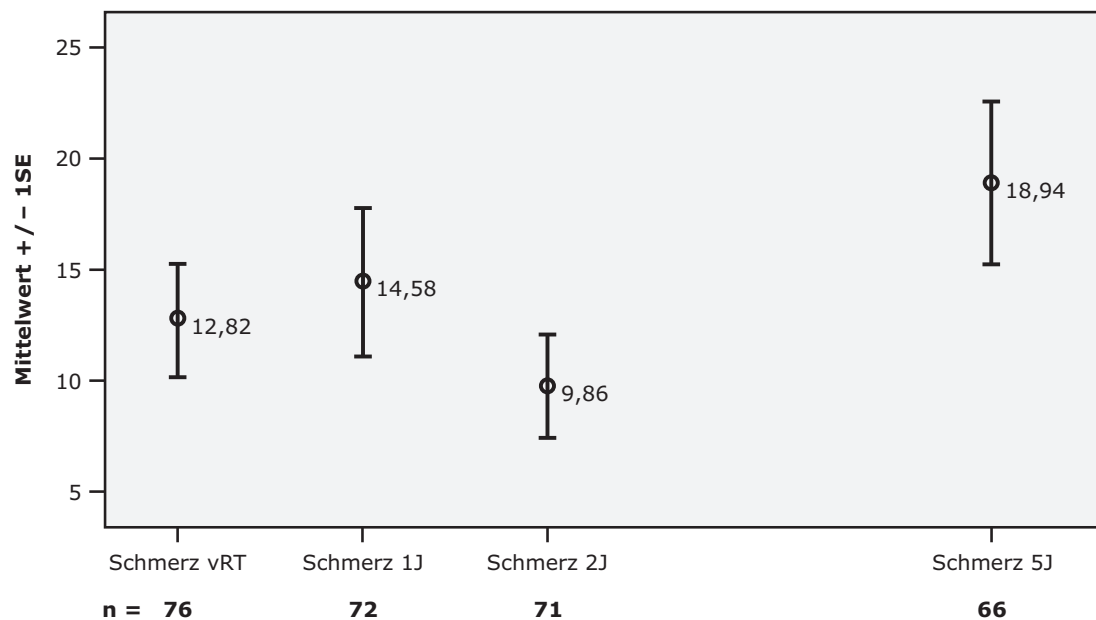


Abbildung 3.9: Verlauf Schmerz

3.8.4 Dyspnoe

Fünf Jahre nach Therapieende ergibt sich für den Score der Dyspnoe (Abb. 2.10) eine Differenz zum Ausgangswert von 2,72 Punkten und eine Effektstärke von 0,11 (Abb. 3.10, N=66). Der Friedman-Test ergibt keine Signifikanz (N=60). Der Verlauf des Symptoms Dyspnoe über die fünf beobachteten Jahre ist in Abb. 3.10 dargestellt.

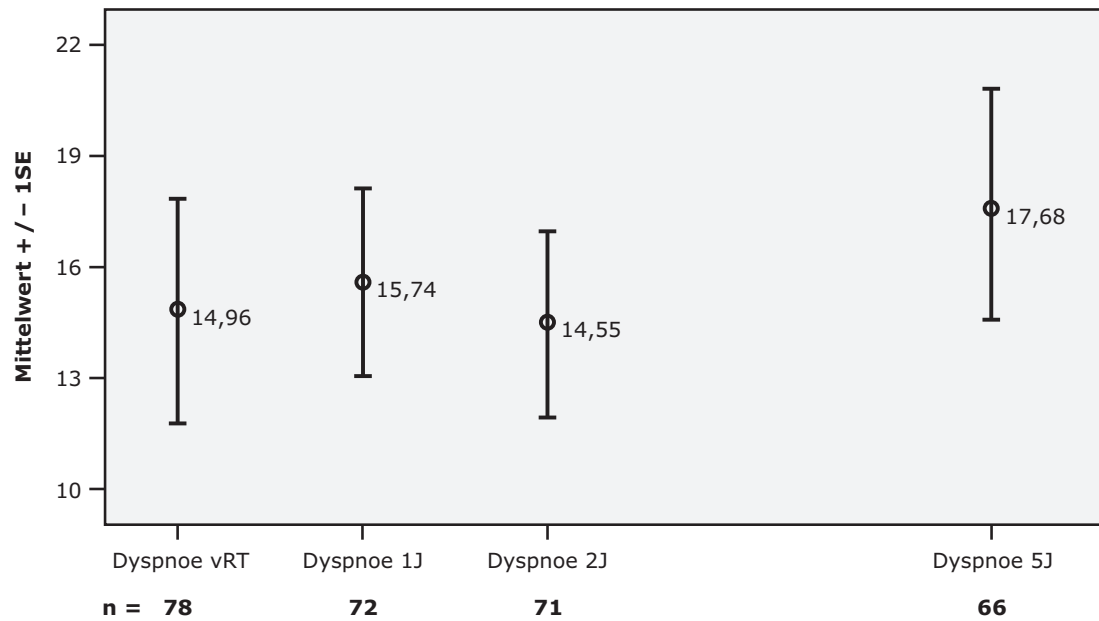


Abbildung 3.10: Verlauf Dyspnoe

3.8.5 Insomnia

In Bezug auf Schlaflosigkeit (Abb. 2.11) zeigt sich beim vorliegenden Patientenkollektiv im Verlauf keine Schwankung. Die Erhebung fünf Jahre nach Therapieende unterscheidet sich nicht vom Referenzwert (Differenz 2,22 Punkte, Effektstärke 0,07, N=66, Abb. 3.11) und es besteht keine Signifikanz des Friedman-Tests (N=60).

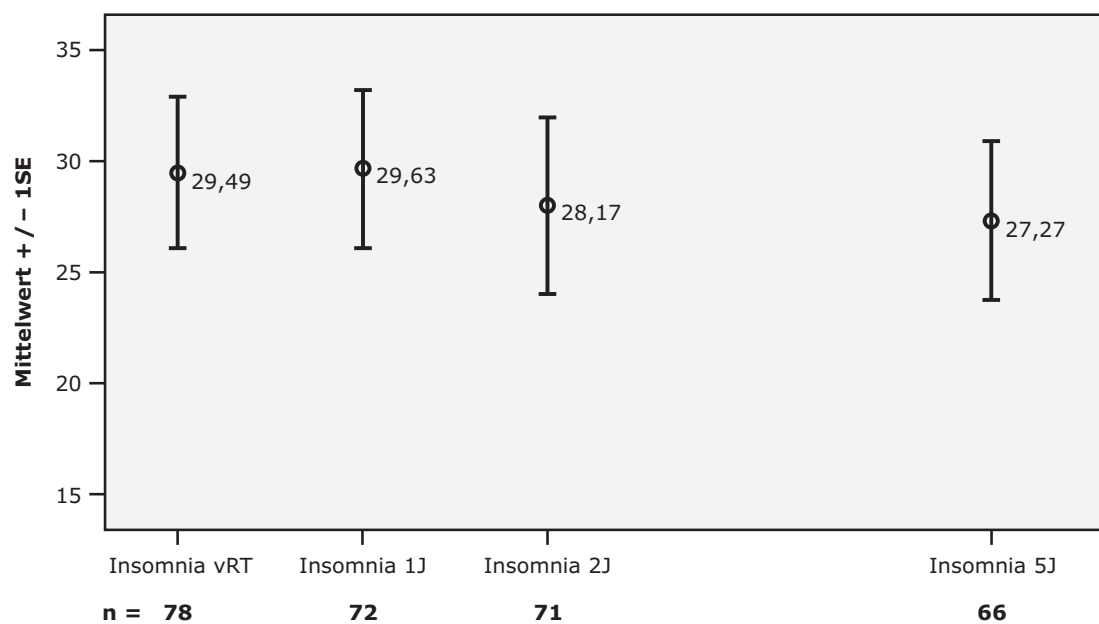


Abbildung 3.11: Verlauf Insomnia

3.8.6 Appetitlosigkeit

Der Friedman-Test ist für die Frage zur Appetitlosigkeit (Abb. 2.12) mit 0,001 signifikant. Im Verlauf des Symptoms Appetitlosigkeit kommt es nach fünf Jahren zu einem signifikanten ($p = 0,003$) Anstieg um 8,39 Punkte bei einer Effektstärke von 0,92 (Abb. 3.12, $N=66$).

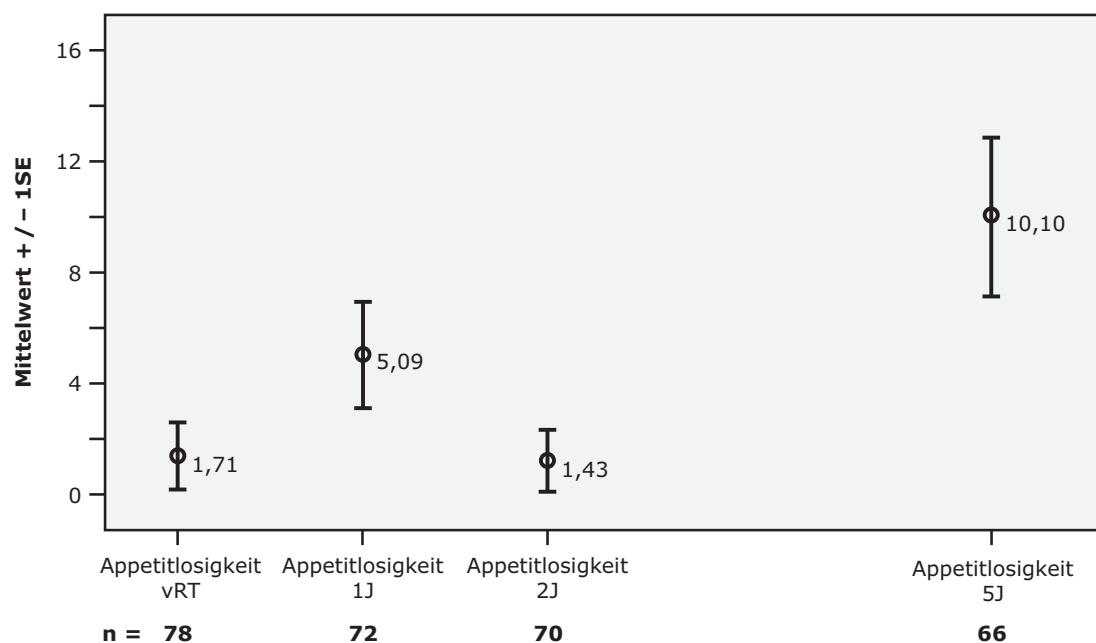


Abbildung 3.12: Verlauf Appetitlosigkeit

3.8.7 Obstipation

Der Friedman-Test ist mit 0,010 signifikant ($N=60$). Der Score (Abb. 2.13), der die Beeinträchtigung des Patienten durch Verstopfung misst, ist nach fünf Jahren signifikant ($p = 0,007$) gestiegen. Die Differenz ist 6,78 Punkte, die Effektstärke liegt bei 0,54 ($N=66$).

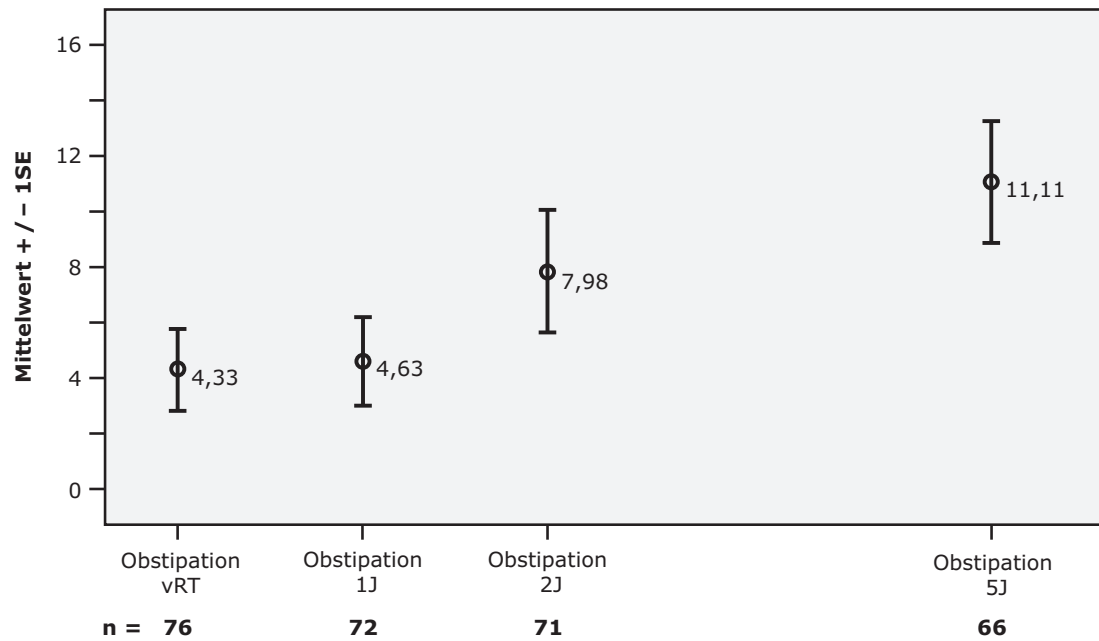


Abbildung 3.13: Verlauf Obstipation

3.8.8 Diarrhoe

Die durch Durchfälle (Abb. 2.14) verursachten Beschwerden bleiben auf Ausgangsniveau (Abb. 3.14). Die Differenz des Fünf-Jahres-Wertes zum Ausgangswert ist 1,59 Punkte, die Effektstärke liegt bei 0,09 (N=66). Der Friedman-Test zeigt keine Signifikanz (N=60).

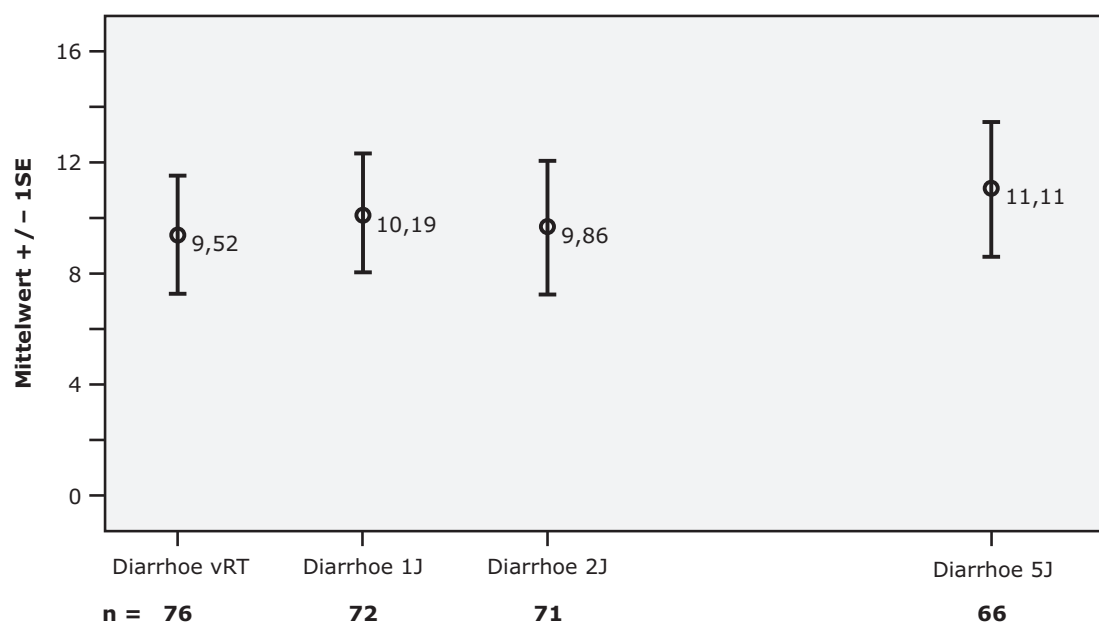


Abbildung 3.14: Verlauf Diarrhoe

3.8.9 Finanzielle Schwierigkeiten

Im Verlauf (Abb. 3.15) ergibt sich für die Patienten keine durch die Krankheit verursachten finanziellen Schwierigkeiten (Abb. 2.15). Die Differenz zum Ausgangswert ist nach fünf Jahren mit 1,05 Punkten, genauso wie die Effektstärke (0,06) gering (N=66). Der Friedman-Test (N=58) ist nicht signifikant.

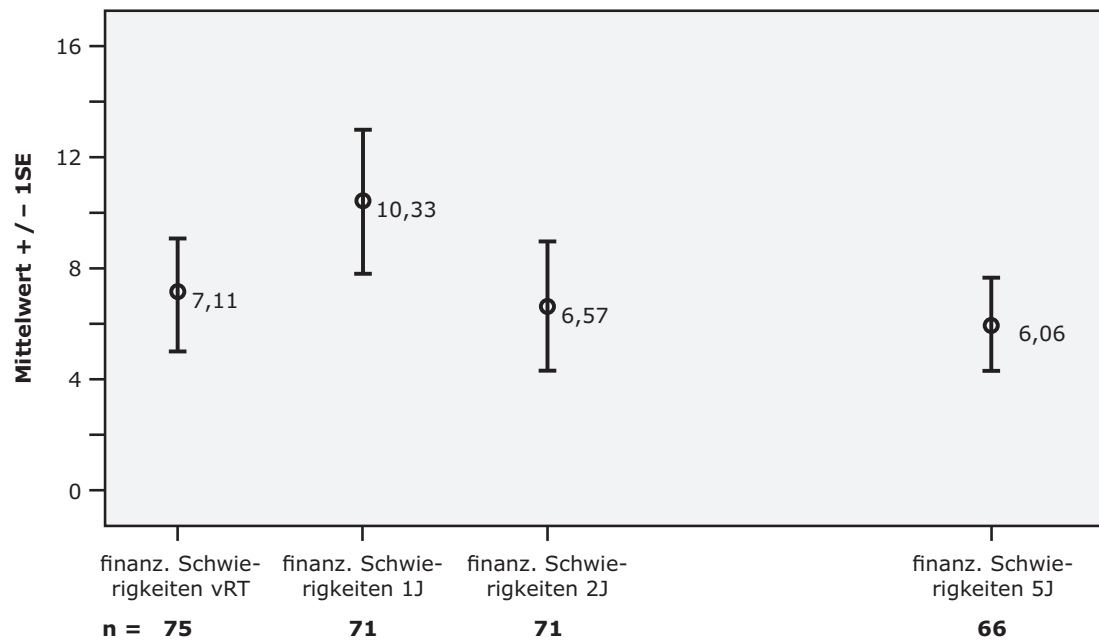


Abbildung 3.15: Verlauf Finanzielle Schwierigkeiten

3.9 Tabellarische Übersicht der Ergebnisse

In Tabelle 3.6 sind die prätherapeutischen (vRT) und Fünf-Jahres-Mittelwerte (5J-FU) aller Funktionen und Symptome dargestellt. Darüber hinaus werden die Differenz (Diff.), die Effektstärke und der p-Wert des Wilcoxon-Tests der beiden Werte aufgeführt. Außerdem wird die anhand der in Kapitel 2.5.9 beschriebenen Kriterien ermittelte, klinische Relevanz angegeben.

Tabelle 3.6: Zusammenfassung der 5-Jahres-Ergebnisse des QLQ-C30

Funktion/ Symptom	vRT	5J-FU	Diff.	p-Wert (Wilcoxon)	Effekt- stärke	klinische Relevanz
Phys. Fkt.	89,40	79,80	-9,60	< 0,001	0,64	ja
Rollenfkt.	87,39	78,54	-8,85	0,004	0,43	nein
Kogn. Fkt.	84,43	78,53	-5,90	0,057	0,26	nein
Emot. Fkt.	74,89	77,57	2,68	n. sign.	0,11	nein
Soz. Fkt.	84,21	79,55	-4,66	*	0,21	nein
Globale LQ	68,31	72,44	4,12	n. sign.	0,18	nein
Symptome						
Fatigue	24,14	27,44	3,30	*	0,14	nein
N/V	1,28	3,79	2,51	*	0,56	nein
Schmerz	12,82	18,94	6,12	*	0,27	nein
Dyspnoe	14,96	17,68	2,72	*	0,11	n.d.
Insomnia	29,49	27,27	-2,22	*	0,07	n.d.
Appetitlosigkeit	1,71	10,10	8,39	0,003	0,92	n.d.
Obstipation	4,33	11,11	6,78	0,007	0,54	n.d.
Diarrhoe	9,52	11,11	1,59	*	0,09	n.d.
finanz. Schw.	7,11	6,06	-1,05	*	0,06	n.d.

* Friedman-Test nicht signifikant, deshalb kein Wilcoxon-Test

Tabelle 3.7 zeigt eine Übersicht der prätherapeutischen und Fünf-Jahres-Daten. Hier ist die Größe der Patientengruppe (N), der Mittelwert (Mean) und Median, sowie die Standardabweichung (SD) der jeweiligen Funktion bzw. des jeweiligen Symptoms angegeben.

Tabelle 3.7: Übersicht der erhobenen Daten

Funktion/ Symptom	vRT				5J-FU			
	N	Mean	Median	SD	N	Mean	Median	SD
Phys. Fkt.	78	89,40	93,33	14,90	66	79,80	86,67	20,79
Rollenfkt.	78	87,39	100,00	20,49	66	78,54	83,33	27,39
Kogn. Fkt.	76	84,43	100,00	22,50	66	78,53	83,33	19,78
Emot. Fkt.	76	74,89	83,33	24,44	66	77,57	83,33	20,76
Soz. Fkt.	76	84,21	100,00	21,75	66	79,55	100,00	29,35
Globale LQ	76	68,31	66,67	23,09	65	72,44	83,33	20,88
Symptome								
Fatigue	78	24,14	22,22	23,69	66	27,44	22,22	22,33
N/V	78	1,28	0,00	4,47	66	3,79	0,00	12,67
Schmerz	78	12,82	0,00	23,09	66	18,94	0,00	27,72
Dyspnoe	78	14,96	0,00	25,00	66	17,68	0,00	26,93
Insomnia	78	29,49	33,33	29,90	66	27,27	33,33	29,76
Appetitlosigkeit	78	1,71	0,00	9,14	66	10,10	0,00	22,62
Obstipation	77	4,33	0,00	12,51	66	11,11	0,00	21,35
Diarrhoe	77	9,52	0,00	16,98	66	11,11	0,00	19,68
finanz. Schw.	75	7,11	0,00	17,58	66	6,06	0,00	12,95

3.10 Vergleich mit alterskorrigierten Daten aus der Allgemeinbevölkerung

Allerdings bleibt die Frage, warum die physische Funktionsfähigkeit eine klinisch relevante und die Rollenfunktionsfähigkeit eine signifikante (jedoch nicht klinisch relevante) Veränderung während des fünf jährigen Beobachtungszeitraumes zeigen unbeantwortet. Da fast alle Funktionen bei höherem Alter einen niedrigeren Score aufweisen [27], liegt die Vermutung nahe, dass das Alter und damit eine sich vergrößernde Anzahl an Komorbiditäten eine wichtige Rolle in der Entwicklung der Scores spielt. Die Verringerung der Funktionscores wird dabei mit zunehmendem Alter immer ausgeprägter [90]. Deshalb ist es unerlässlich unsere Ergebnisse mit alterskorrigierten Daten aus der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen [41].

Als Referenzwerte existieren mittlerweile drei große Studien, bei denen der QLQ-C30 an zufällig ausgewählte Personen aus der Allgemeinbevölkerung verschickt wurde. Klee et al. [51] untersuchten 608 dänische Frauen und Hjermstad et al. [41] befragten 1965 männliche und weibliche Norweger. Die dritte Untersuchung

fürten Schwarz und Hinz an 889 männlichen und 1139 weiblichen Probanden der deutschen Bevölkerung durch [90]. Die Ergebnisse der männlichen deutschen Teilnehmer werden im Folgenden als Referenzwerte fungieren, da die dänische Studie nur Frauen einschloss und zwischen den deutschen und norwegischen Daten einige beachtenswerte Unterschiede bestehen [90].

Schwarz und Hinz [90] berechneten anhand ihrer in der deutschen Allgemeinbevölkerung erhobenen Daten Regressionskoeffizienten für jeden Score. Diese Regressionskoeffizienten werden dann zusammen mit dem Alter des Patienten in eine Formel eingesetzt, wodurch sich der zu erwarteten Wert der Allgemeinbevölkerung für genau dieses Alter errechnet. Somit entsteht ein Datensatz mit Werten aus der Allgemeinbevölkerung, der genau der Altersverteilung unseres Patientenkollektivs entspricht. Die Mittelwerte der einzelnen Scores lassen sich mit unseren Ergebnissen sehr gut vergleichen, indem die Differenz, die Effektstärke und das Signifikanzniveau des T-Tests berechnet wird. Weitere Vorteile des Regressionsmodells sind, dass nur kleine Standardfehler auftreten und die errechneten Werte gut mit den tatsächlich von Schwarz und Hinz erhobenen Daten übereinstimmen. Die mit Hilfe des Regressionsmodells errechneten Daten eignen sich deswegen sehr gut als Referenzwerte der Allgemeinbevölkerung in den folgenden Vergleichen [90].

In den folgenden Tabellen werden die Größe der Patientengruppe, sowie alle Mittelwerte (Mean) der Scores zusammen mit den Standardabweichungen (SD) dargestellt. Des Weiteren wird für jeden Score die Differenz (Diff.) zwischen erwartetem und vorliegendem prätherapeutischen Mittelwert angegeben und die Effektstärke (ES) berechnet. Außerdem wird mit Hilfe des T-Tests überprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Werten besteht. Der p-Wert des T-Tests wird zur Veranschaulichung in Tabelle 3.9 bereits angegeben, wenn er kleiner als 0,100 ist. Das Signifikanzniveau liegt bei 0,050 (siehe Kapitel 2.6). Die klinische Relevanz wird anhand der in Kapitel 2.5.9 beschriebenen Kriterien ermittelt.

Um Unterschiede innerhalb des Patientenkollektivs zu untersuchen, ist es nötig, unsere Patienten gemäß ihres Alters beim Fünf-Jahres-Zeitpunkt in Gruppen aufzuteilen. Hierdurch entstehen fünf Altersgruppen, wobei jede davon eine Dekade umfasst (siehe Tabelle 3.8). Da die Gruppe der Jüngsten (<60 Jahre) und die der Ältesten (≥ 90 Jahre) jeweils nur von einem Patienten gebildet wird, werden diese im Vergleich der Altersgruppen nicht berücksichtigt.

Tabelle 3.8: Altersverteilung in Dekaden der Patienten am RDI

Dekade	N
(56 Jahre	1)
60–69 Jahre	13
70–79 Jahre	38
80–89 Jahre	13
(92 Jahre	1)
Gesamt	66

3.10.1 Vergleich des prätherapeutischen Status mit Daten aus der Allgemeinbevölkerung

Vergleicht man die prätherapeutischen Mittelwerte der einzelnen Scores des QLQ-C30 mit den Scores, die mit Hilfe von Regressionskoeffizienten aus den Daten von Schwarz und Hinz [90] errechnet wurden, ergeben sich einige Abweichungen.

Bemerkenswert ist, dass die Rollenfunktionsfähigkeit und die physische Funktionsfähigkeit unserer Patienten zum Zeitpunkt vor der Therapie als einzige Funktionen geringgradige bessere Mittelwerte zeigen, als die errechneten Werte der Allgemeinbevölkerung bei gleicher Altersverteilung. Sowohl die statistisch signifikante Differenz von jeweils ca. 7 Punkten, als auch die Effektstärken von 0,48 bzw. 0,35, sprechen nach Osoba et al. und Cohen für einen geringen, jedoch klinisch nicht relevanten Unterschied. Genau diese beiden Scores fallen innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes am deutlichsten. Im nächsten Kapitel wird untersucht, ob diese Entwicklung zum Fünf-Jahres-Zeitpunkt zu einer Verschlechterung gegenüber den Werten der Allgemeinbevölkerung geführt hat. Dies ist nicht zwangsläufig der Fall, da sich auch die Scores der Allgemeinbevölkerung mit zunehmendem Alter verschlechtern [90]. Die Mittelwerte der anderen Funktionen liegen vor Therapiebeginn im Bereich der erwarteten Werte.

Tabelle 3.9: Vergleich der prätherapeutischen Daten aller Altersgruppen mit erwarteten Daten aus der altersgleichen Allgemeinbevölkerung

Funktion/ Symptom	N	RDI		Allg.-bevölk.		Interpretation		
		Mean	SD	Mean	SD	Diff.	ES	p-Wert
Phys. Fkt.	78	89,4	14,9	82,3	5,5	7,1	0,48	<0,001
Rollenfkt.	78	87,4	20,5	80,2	5,0	7,2	0,35	0,003
Kogn. Fkt.	76	84,4	22,5	86,2	3,9	-1,8	0,08	n.sign.
Emot. Fkt.	76	74,9	24,4	79,8	0,6	4,9	0,20	n.sign.
Soz. Fkt.	76	84,2	21,8	86,1	2,7	-1,9	0,08	n.sign.
Globale LQ	76	68,3	23,1	63,4	3,7	4,9	0,21	0,072
Symptome								
Fatigue	78	24,1	23,7	23,7	5,4	0,4	0,02	n.sign.
N/V	78	1,3	4,5	3,1	0,9	-1,8	0,40	<0,001
Schmerz	78	12,8	23,1	23,7	4,9	-10,9	0,47	<0,001
Dyspnoe	78	15,0	25,0	15,2	4,4	-0,2	0,01	n.sign.
Insomnia	78	29,5	29,9	23,4	4,5	6,1	0,20	0,079
Appetitlosigkeit	78	1,7	9,1	6,5	1,9	-4,8	0,53	<0,001
Obstipation	77	4,3	12,5	5,9	1,8	-1,6	0,13	n.sign.
Diarrhoe	77	9,5	17,0	2,8	0,3	6,7	0,39	0,001
finanz. Schw.	75	7,1	17,6	10,0	1,8	-2,9	0,16	n.sign.

3.10.2 Vergleich der Fünf-Jahres-Ergebnisse mit altersgleichen Daten aus der Allgemeinbevölkerung

Trotz eines als klinisch relevant bzw. nur mathematisch signifikant einzustufen- den Abfalls innerhalb von fünf Jahren, liegen sowohl die physische als auch die Rollenfunktionsfähigkeit unserer Patienten auf dem Niveau der altersgleichen Kontrollgruppe (siehe Tabelle 3.10).

Bei der globalen Lebensqualität liegt der Mittelwert unserer Patienten 11,8 Punkte oberhalb des errechneten Wertes der Allgemeinbevölkerung. Sowohl die Effektstärke von 0,56, als auch die hohe statistische Signifikanz ($p < 0,001$) sprechen bereits für einen klinisch relevanten Unterschied zum errechneten Referenzwert der Allgemeinbevölkerung

Alle anderen Scores befinden sich auf dem Niveau der Allgemeinbevölkerung. Eine Übersicht der Fünf-Jahres-Daten zusammen mit den errechneten Daten der Allgemeinbevölkerung liefert Tabelle 3.10.

Tabelle 3.10: Vergleich der Fünf-Jahres-Daten aller Altersgruppen mit erwarteten Daten aus der altersgleichen Allgemeinbevölkerung

Funktion/ Symptom	N	RDI		Allg.-bevölk.		Interpretation		
		Mean	SD	Mean	SD	Diff.	ES	p-Wert
Phys. Fkt.	66	79,8	20,8	78,1	6,3	1,7	0,08	n.sign.
Rollenfkt.	66	78,5	27,4	76,4	5,7	2,1	0,08	n.sign.
Kogn. Fkt.	66	78,5	19,8	83,3	4,4	-4,8	0,24	0,059
Emot. Fkt.	66	77,6	20,8	79,4	0,6	-1,8	0,09	n.sign.
Soz. Fkt.	66	79,5	29,4	84,1	2,9	-4,6	0,16	n.sign.
Globale LQ	65	72,4	20,9	60,6	3,9	11,8	0,56	<0,001
Symptome								
Fatigue	66	27,4	22,3	27,8	6,1	-0,4	0,02	n.sign.
N/V	66	3,8	12,7	3,8	1,1	0,0	0,00	n.sign.
Schmerz	66	18,9	27,7	27,4	5,4	-8,5	0,31	0,017
Dyspnoe	66	17,7	26,9	18,6	5,0	-0,9	0,03	n.sign.
Insomnia	66	27,3	29,8	26,8	5,0	0,5	0,02	n.sign.
Appetitlosigkeit	66	10,1	22,6	8,0	2,3	2,1	0,09	n.sign.
Obstipation	66	11,1	21,4	7,2	2,0	3,9	0,18	n.sign.
Diarrhoe	66	11,1	19,7	3,1	0,4	8,0	0,41	0,002
finanz. Schw.	66	6,1	13,0	11,3	1,9	-5,2	0,40	0,002

3.10.3 Die Gruppe der 60–69-Jährigen

Wenn man in der Altersgruppe der 60–69-Jährigen Daten der Allgemeinbevölkerung mit den Daten unserer Patienten vergleicht, fällt auf, dass alle Funktionen unserer Patientengruppe numerisch schlechter abschneiden, als die der Allgemeinbevölkerung. Eine Ausnahme bildet hierbei nur die Funktion der globalen Lebensqualität, die sich auf dem Niveau des Referenzwertes befindet.

Die höchsten Differenzen zeigen die soziale Funktionsfähigkeit mit 19,9 und die physische Funktionsfähigkeit mit 15,1 Punkten unter dem Referenzwert. Eine statistische Signifikanz liegt jeweils nicht vor.

Bei der kognitiven, der emotionalen und der Rollenfunktion ist die Differenz mit jeweils unter 10 Punkten weniger stark ausgeprägt. Die Effektstärken sind bei diesen Funktionen klein und es liegt keine statistische Signifikanz vor. Eine Übersicht der Daten findet sich in Tabelle 3.11.

Es ist allerdings zu beachten, dass die Kollektivgröße dieser Altersgruppe mit nur 13 Patienten sehr gering ist und die Standardabweichungen hoch sind. Trotzdem

Tabelle 3.11: Vergleich der QLQ-C30-Scores der 60–69-jährigen Patienten (Fünf-Jahres-Zeitpunkt) mit erwarteten Daten aus der männlichen Allgemeinbevölkerung gleichen Alters

Funktion/ Symptom	N	RDI		Allg.-bevölk.		Interpretation		
		Mean	SD	Mean	SD	Diff.	ES	p-Wert
Phys. Fkt.	13	70,3	27,2	86,0	2,1	-15,1	0,56	0,060
Rollenfkt.	13	76,9	25,9	83,5	1,9	-6,6	0,25	n.sign.
Kogn. Fkt.	13	79,5	19,4	88,7	1,4	-9,2	0,47	n.sign.
Emot. Fkt.	13	73,7	23,5	80,2	0,3	-6,5	0,28	n.sign.
Soz. Fkt.	13	67,9	36,9	87,8	1,1	-19,9	0,54	0,076
Globale LQ	12	68,1	16,6	65,8	1,5	2,3	0,14	n.sign.
Symptome								
Fatigue	13	29,9	25,4	20,2	2,0	9,7	0,38	n.sign.
N/V	13	3,8	7,3	2,5	0,3	1,3	0,18	n.sign.
Schmerz	13	17,9	31,5	20,5	1,9	-2,6	0,08	n.sign.
Dyspnoe	13	33,3	33,3	12,3	1,7	21,0	0,63	0,042
Insomnia	13	23,1	31,6	20,4	1,8	2,7	0,09	n.sign.
Appetitlosigkeit	13	7,7	20,0	5,3	0,7	2,4	0,12	n.sign.
Obstipation	13	10,3	21,0	4,7	0,7	5,6	0,27	n.sign.
Diarrhoe	13	10,3	21,0	2,6	0,1	7,7	0,37	n.sign.
finanz. Schw.	13	12,8	16,9	8,8	0,7	4,0	0,24	n.sign.

scheinen die im Vergleich jüngsten Patienten bei den meisten Funktionen tendenziell schlechtere Werte als die Allgemeinbevölkerung zu haben. Um von einer klinisch relevanten Differenz sprechen zu können, ist die Kollektivgröße zu klein. Dies zeigt sich an der fehlenden Signifikanz bei hohen numerischen Differenzen.

3.10.4 Die Gruppe der 70–79-Jährigen

Bei den 70–79-jährigen Patienten liegen alle Funktionen im Bereich der errechneten Referenzwerte. Lediglich die Funktion der globalen Lebensqualität zeigt einen deutlich höheren Score, als die Allgemeinbevölkerung. Die Differenz von 12,9 spricht ebenso wie die Effektstärke von 0,58 und die statistische Signifikanz von 0,001 für einen klinisch relevanten Unterschied zwischen den beiden Populationen. Alle Scores sind in Tabelle 3.12 dargestellt.

Tabelle 3.12: Vergleich der QLQ-C30-Scores der 70–79-jährigen Patienten (Fünf-Jahres-Zeitpunkt) mit erwarteten Daten aus der männlichen Allgemeinbevölkerung gleichen Alters

Funktion/ Symptom	N	RDI		Allg.-bevölk.		Interpretation		
		Mean	SD	Mean	SD	Diff.	ES	p-Wert
Phys. Fkt.	38	82,6	19,0	78,1	2,9	4,5	0,24	n.sign.
Rollenfkt.	38	79,8	28,0	76,3	2,7	3,5	0,13	n.sign.
Kogn. Fkt.	38	78,5	20,1	83,3	2,1	-4,8	0,24	n.sign.
Emot. Fkt.	38	80,3	18,8	79,4	0,3	0,9	0,05	n.sign.
Soz. Fkt.	38	80,7	27,8	84,1	1,4	-3,4	0,12	n.sign.
Globale LQ	38	73,5	22,4	60,6	1,8	12,9	0,58	0,001
Symptome								
Fatigue	38	22,8	20,5	27,8	2,9	-5,0	0,24	n.sign.
N/V	38	2,6	13,7	3,8	0,5	-1,2	0,09	n.sign.
Schmerz	38	19,3	27,3	27,4	2,5	-8,1	0,30	0,077
Dyspnoe	38	15,8	25,4	18,6	2,3	-2,8	0,11	n.sign.
Insomnia	38	28,9	29,2	26,9	2,3	2,0	0,07	n.sign.
Appetitlosigkeit	38	7,9	18,1	8,0	1,1	-0,1	0,01	n.sign.
Obstipation	38	8,8	18,5	7,2	0,9	1,6	0,09	n.sign.
Diarrhoe	38	11,4	20,9	3,1	0,2	8,3	0,40	0,019
finanz. Schw.	38	6,1	13,1	11,3	0,9	-5,2	0,40	0,020

3.10.5 Die Gruppe der 80–89-Jährigen

In der Gruppe der im Vergleich ältesten Patienten liegen drei Funktionen deutlich über dem errechneten Referenzwert der Allgemeinbevölkerung. Die physische Funktionsfähigkeit, die Rollenfunktionsfähigkeit und die Funktion der globalen Lebensqualität liegen mit jeweils deutlich mehr als 10 Punkten und sehr hohen Effektstärken über dem Niveau der Allgemeinbevölkerung. Trotz der geringen Anzahl von nur 13 Patienten und relativ hohen Standardabweichungen sind die Mittelwerte aller drei Scores signifikant unterschiedlich von den errechneten der Referenzgruppe. Die Kriterien eines klinisch relevanten Unterschieds sind erfüllt. Die Daten sind in Tabelle 3.13 dargestellt.

Tabelle 3.13: Vergleich der QLQ-C30-Scores der 80–89-jährigen Patienten (Fünf-Jahres-Zeitpunkt) mit erwarteten Daten aus der männlichen Allgemeinbevölkerung (älter als 70 Jahre)

Funktion/ Symptom	N	RDI		Allg.-bevölk.		Interpretation		
		Mean	SD	Mean	SD	Diff.	ES	p-Wert
Phys. Fkt.	13	84,1	14,8	70,6	3,1	13,5	0,91	0,007
Rollenfkt.	13	84,6	18,6	69,5	2,8	15,1	0,81	0,013
Kogn. Fkt.	13	75,6	21,1	78,0	2,1	-2,4	0,11	n.sign.
Emot. Fkt.	13	76,3	23,3	78,8	0,2	-2,5	0,11	n.sign.
Soz. Fkt.	13	84,6	25,9	80,7	1,3	3,9	0,15	n.sign.
Globale LQ	13	76,3	18,9	56,1	1,7	20,2	1,07	0,004
Symptome								
Fatigue	13	33,3	20,3	35,1	2,9	-1,8	0,09	n.sign.
N/V	13	6,4	14,5	5,1	0,6	1,3	0,08	n.sign.
Schmerz	13	16,7	25,5	33,7	2,5	-17,0	0,67	0,034
Dyspnoe	13	10,3	21,0	24,5	2,4	-14,2	0,68	0,032
Insomnia	13	25,6	30,9	32,6	2,3	-7,0	0,23	n.sign.
Appetitlosigkeit	13	15,4	32,2	10,7	1,1	4,7	0,15	n.sign.
Obstipation	13	17,9	29,2	9,5	0,9	8,4	0,29	n.sign.
Diarrhoe	13	10,3	16,0	3,5	0,2	6,8	0,43	n.sign.
finanz. Schw.	13	0,0	0,0	13,5	0,8	-13,5	n.d.	<0,001

Es ist allerdings zu beachten, dass die Regressionskoeffizienten, mit welchen die Referenzwerte errechnet wurden, auf den Daten von Schwarz und Hinz basieren, in denen die Patientengruppe der 80–89-jährigen Teil der Gruppe der ≥ 70 -jährigen ist. Die Daten von Schwarz und Hinz hatten keine eigene Gruppe, in der nur Probanden eingeschlossen wurden, die zwischen 80 und 89 Jahre alt waren. Es wurde hier also nicht weiter differenziert und alle Probanden, die 70 Jahre oder älter waren, in einer Gruppe zusammengefasst. Der älteste Teilnehmer in dieser Gruppe war 92 Jahre alt.

4 Diskussion

4.1 Der Verlauf der Lebensqualität bei konformal bestrahlten Prostatakarzinompatienten

In dieser Dissertation wird die Entwicklung der Lebensqualität von konformal bestrahlten Prostatakarzinompatienten prospektiv untersucht. Hierzu wurden die erreichbaren Überlebenden der beobachteten Kohorte von 78 Patienten fünf Jahre nach konformaler Strahlentherapie telefonisch kontaktiert. Nach erfolgreicher Kontaktaufnahme und allgemeiner Befragung wurde diesen Patienten u.a. der standardisierte Fragebogen QLQ-C30 der EORTC zugesandt. Die Rücklaufquote war mit 94% der Überlebenden (das entspricht 85% der ursprünglichen Kohorte) hoch. Diese Daten bilden zusammen mit den vor, sowie ein und zwei Jahre nach Therapie erhobenen Daten die Grundlage dieser Analyse.

Nach der Präsentation der Ergebnisse erfolgte ein Vergleich mit alterskorrelierten Daten aus der deutschen Allgemeinbevölkerung [90], sowie eine genauere Analyse innerhalb definierter Altersklassen. Anhand dessen soll nun die Frage erörtert werden, ob die primäre konformale Strahlentherapie im Langzeitverlauf Auswirkungen auf die allgemeine Lebensqualität und Funktionsbereiche der Patienten hat (siehe Kapitel 2.5.9). Anschließend erfolgt ein Vergleich der erhobenen Ergebnisse mit Daten aus der aktuellen Literatur.

Zusammenfassend zeigten der Score der globalen Lebensqualität, sowie die Werte der emotionalen, kognitiven und sozialen Funktionsfähigkeit fünf Jahre nach Ende der Strahlentherapie keine klinisch relevanten Unterschiede zum Ausgangswert. Die deutlichste Veränderung zwischen Ausgangswert und Fünf-Jahres-Zeitpunkt lag bei unseren Patienten bei der physischen Funktionsfähigkeit, die um rund 10 Punkte, bei einer moderaten Effektstärke, signifikant fällt. Die Kriterien eines klinisch relevanten Abfalls (siehe Kapitel 2.5.9) der körperlichen Funktionsfähigkeit sind erfüllt. Dies bedeutet eine Erhöhung der körperlichen Beeinträchtigung der Patienten.

Am zweitgrößten ist der Unterschied zwischen prätherapeutischen und Fünf-Jahres-Wert bei der Rollenfunktionsfähigkeit. Der Mittelwert fällt signifikant um 8,85 Punkte bei einer als klein einzustufenden Effektstärke. Demnach vergrößern sich die Einschränkungen bei täglichen Verrichtungen und Freizeitaktivitäten innerhalb von fünf Jahren mathematisch signifikant. Von einer klinisch relevanten Veränderung kann allerdings nicht ausgegangen werden (siehe Kapitel 2.5.9).

4.1.1 Globale Lebensqualität

Die Funktion der globalen Lebensqualität zeigt bei unserer Untersuchung innerhalb von fünf Jahren keine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert.

Der Mittelwert unserer Patienten zum Fünf-Jahres-Zeitpunkt liegt klinisch relevant oberhalb des Niveaus einer altersgleichen Population aus der Allgemeinbevölkerung. Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass sich dieser Unterschied mit zunehmendem Alter verstärkt. Während die 60–69-jährigen Patienten auf dem Niveau der Allgemeinbevölkerung liegen, ergibt sich bei den 70–79-jährigen bereits eine klinisch relevante Differenz. Der absolute Unterschied zwischen den Scores vergrößert sich bei den 80–89-jährigen nochmals deutlich.

Diese positive Tendenz lässt sich wahrscheinlich auf eine Selektionsbias zurückführen. Da die Anzahl der Komorbiditäten mit zunehmendem Alter steigt, ist davon auszugehen, dass ältere Patienten nur bei gutem bis sehr gutem Allgemeinzustand strahlentherapeutisch behandelt wurden. Ansonsten würden die Nachteile (Nebenwirkungen und Toxizität) über die Vorteile der Behandlung überwiegen. Dies trifft insbesondere für Tumore mit niedrigem Risikoprofil zu, bei denen beim Vorliegen lebenslimitierender Komorbiditäten eine Alternative die Strategie der Active Surveillance darstellt.

Wir konnten zeigen, dass durch eine strahlentherapeutische Behandlung keine langfristige Beeinträchtigung der globalen Lebensqualität entsteht. Dies gilt über alle Altersklassen hinweg.

4.1.2 Physische Funktionsfähigkeit

Die physische Funktionsfähigkeit fiel als einziger Score klinisch relevant innerhalb von fünf Jahren. Sie liegt jedoch weiterhin auf dem Niveau der altersgleichen deutschen Allgemeinbevölkerung. Dass trotz des signifikanten Abfalls über fünf Jahre ein altersentsprechender Wert erreicht wurde, liegt daran, dass unsere Patienten präthe-

rapeutisch einen signifikant höheren Mittelwert der physischen Funktionsfähigkeit aufwiesen, als die altersentsprechende Vergleichspopulation aus der Allgemeinbevölkerung.

Bei den jüngeren Patienten (60–69 Jahre) zeigt sich fünf Jahre nach Therapieende ein tendenziell schlechterer Mittelwert als bei der Allgemeinbevölkerung, der allerdings nicht signifikant unterschiedlich zum Mittelwert der Vergleichspopulation ist. Mit zunehmendem Alter ist der Mittelwert unserer Patienten gleich (70–79-jährige) bzw. klinisch relevant höher (80–89-jährige) als jener der Allgemeinbevölkerung.

Weil die physische Funktionsfähigkeit zwar innerhalb von fünf Jahren klinisch relevant fiel, weiterhin aber auf dem Niveau der Allgemeinbevölkerung liegt, spricht diese Verschlechterung für eine altersentsprechende Entwicklung. Bemerkenswert ist, dass sich die jüngeren Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung tendenziell stärker beeinträchtigt zeigen, als die älteren.

Dies lässt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit wiederum durch eine Selektionsbias erklären, da ältere Patienten (≥ 70 Jahre), die sich nach Diagnosestellung des Prostatakarzinoms durch andere Komorbiditäten in schlechtem Allgemeinzustand befinden, erst nach Therapie der schwereren Begleiterkrankungen einer strahlentherapeutischen Behandlung des Prostatakarzinoms zugeführt werden.

4.1.3 Rollenfunktionsfähigkeit

Die Rollenfunktionsfähigkeit liegt zum Fünf-Jahres-Zeitpunkt auf dem Niveau der altersgleichen deutschen Allgemeinbevölkerung. Ein statistisch signifikanter Abfall, der jedoch keine klinische Relevanz erreicht, war während der fünfjährigen Beobachtungszeit zu messen. Bei der Analyse der Altersgruppen zeigte sich bei den unter 80-jährigen keine Differenz zu den Vergleichsdaten aus der Allgemeinbevölkerung. Der Mittelwert der 80–89-jährigen Patienten liegt trotz einer sehr kleinen Kollektivgröße klinisch relevant über dem des Vergleichskollektivs.

Dies steht im Kontrast zu der Querschnittsstudie von Fransson [32], bei der die Rollenfunktionsfähigkeit der 27 Prostatakarzinompatienten nach 15 Jahren 11,2 Punkte unterhalb des Mittelwertes unserer Patienten liegt und auch im Vergleich mit der eigenen gesunden Kohorte um mehr als 10 Punkte schlechter abschneidet.

Im weiteren Follow-Up unserer Studie ist zu untersuchen, ob die von uns gemessene signifikante Verschlechterung des Scores der Rollenfunktionsfähigkeit klinisch relevant wird.

4.1.4 Kognitive Funktionsfähigkeit

Der Mittelwert der kognitiven Funktionsfähigkeit zeigt über fünf Jahre keine signifikante Veränderung. Im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung ergibt sich für keine Altersgruppe ein signifikanter Unterschied.

Dadurch ist davon auszugehen, dass die Strahlentherapie keinen Einfluss auf die langfristige Entwicklung der kognitiven Funktion bei Prostatakarzinompatienten nimmt.

4.1.5 Emotionale Funktionsfähigkeit

Die gleiche Entwicklung wie bei der kognitiven ergibt sich bei der emotionalen Funktionsfähigkeit. Es scheint sich keine langfristige Beeinflussung der emotionalen Funktionsfähigkeit durch die Strahlentherapie zu ergeben.

4.1.6 Soziale Funktionsfähigkeit

Bei der sozialen Funktionsfähigkeit ergibt sich für den Langzeitverlauf und den Vergleich mit altersgleichen Werten aus der Allgemeinbevölkerung keine Auffälligkeiten. Lediglich bei genauerer Betrachtung der Altersgruppen zeigt sich, dass die jüngeren Patienten rein numerisch deutlich unter dem Niveau der Allgemeinbevölkerung liegen (Differenz 19,9 Punkte, nicht signifikant). Für die Mittelwerte der älteren Patienten (≥ 70 Jahre) ergeben sich keine Unterschiede.

4.2 Vergleich mit Daten aus der Literatur

Es ist schwierig unsere Ergebnisse mit den Daten aus anderen prospektiven Studien, die die Lebensqualität untersuchen, zu vergleichen. Dies liegt zum einen daran, dass nur wenige aussagekräftige prospektive Langzeituntersuchungen existieren. Zum anderen werden meist unterschiedliche Fragebögen eingesetzt, was einen direkten Vergleich der einzelnen Scores unmöglich macht.

Ein neben dem QLQ-C30 häufig eingesetzter Fragebogen ist der Short Form Health Survey (SF-36) der Medical Outcomes Study Group. Dieser besteht aus

insgesamt acht Scores, welche die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität abdecken. Im Einzelnen sind das die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität, die soziale Funktionsfähigkeit, die emotionale Rollenfunktion, das psychisches Wohlbefinden und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Die Skalen besitzen, wie der QLQ-C30 eine Spannweite von 0 bis 100, wobei höhere Werte höhere Lebensqualität bzw. Funktionsfähigkeit repräsentieren [98]. Der Nachteil des SF-36 gegenüber dem QLQ-C30 ist, dass dieser nicht speziell für Krebspatienten entwickelt wurde, sondern den allgemeinen Gesundheitszustand jeglicher Populationen untersucht [2][98].

Janda et al. [47] untersuchten prospektiv den Einfluss der CT-geplanten, dreidimensionalen, konformalen Strahlentherapie auf die verschiedenen Bereiche der Lebensqualität bis fünf Monate nach Therapieende. Die Dosis betrug 66 Gy und wurde gemäß den ICRU 50 Richtlinien im Gewebe verschrieben. Das Patientenkollektiv bestand aus 43 deutschsprachigen Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom (T1-T3). 20 Patienten erhielten eine adjuvante Hormontherapie während des Studienzeitraumes, sechs Patienten wurden prätherapeutisch orchiectomiert und 16 Patienten erhielten keine Hormontherapie. Die Patienten wurden randomisiert in zwei Gruppen aufgeteilt und erhielten daraufhin entweder den QLQ-C30 oder den SF-36. Diese wurden vor der Therapie, sowie drei und sechs Wochen während der Therapie und daraufhin sechs Wochen und fünf Monate nach Therapieende von den Patienten ausgefüllt.

Während der strahlentherapeutischen Behandlung zeigte sich eine temporäre Verschlechterung in einzelnen Scores der Lebensqualität. Diese Scores stabilisierten sich daraufhin jedoch wieder, sodass sich fünf Monate nach Therapieende für keinen Bereich eine signifikante Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert zeigt.

Die niederländische Studie von Madalinska et al. [63] untersuchte die Lebensqualität von 278 Prostatakarzinompatienten prospektiv bis ein Jahr nach Erhebung des Referenzwertes. Als Fragebogen fungierte der SF-36, der kurz nach Diagnosestellung, sowie sechs und zwölf Monate nach der ersten Erhebung ausgefüllt wurde. Bei den 171 Patienten, die sich einer externen Strahlentherapie unterzogen, ergaben sich zum Ein-Jahres-Zeitpunkt bei zwei Scores signifikante Erhöhungen gegenüber dem Referenzwert. Es handelte sich hierbei um die körperliche und die emotionale Rollenfunktion. Diese messen jeweils die Beeinträchtigung der Arbeit oder anderer täglicher Aktivitäten, die durch Einschränkungen des körperlichen Gesundheitszustandes bzw. durch emotionale Probleme entstehen. Beim Vergleich mit Daten der dänischen Allgemeinbevölkerung [3] zeigte sich zum Ein-Jahres-Zeitpunkt bei keinem der Scores ein signifikanter Unterschied.

In dieser Studie wurden keine Angaben bezüglich der Art der Strahlentherapie, der Dosis und der Durchführung einer Hormontherapie gemacht.

Den Effekt einer Dosisescalation von 68 Gy auf 78 Gy auf die Lebensqualität von 404 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom untersuchten Al-Mamgani [5] prospektiv und longitudinal in ihrer niederländischen Studie mit Hilfe des SF-36. Die Befragung erfolgte vor, sowie sechs, zwölf, 24 und 36 Monate nach Therapiebeginn. 300 Patienten füllten zu mindestens einem Zeitpunkt einen Fragebogen aus, somit liegt die Rücklaufquote über alle Zeitpunkte hinweg bei 74%. Es werden keine Angaben über die Rücklaufquoten zu den einzelnen Zeitpunkten gemacht. Insgesamt zeigen sechs Scores in beiden Studienarmen zum Drei-Jahres-Zeitpunkt statistisch signifikante Verschlechterungen gegenüber dem Ausgangswert. Es handelt sich um die körperliche Funktionsfähigkeit, die körperliche Rollenfunktion, körperliche Schmerzen, Vitalität, das psychische Wohlbefinden und die allgemeine Gesundheitswahrnehmung. Eine klinische Relevanz, die die Kriterien nach Osoba et al. [72] erfüllt, fanden die Autoren nur im Studienarm mit 78 Gy für die körperliche Funktionsfähigkeit und die körperliche Rollenfunktion drei Jahre nach erfolgter Therapie.

Die japanische Studie von Namiki et al. [71] vergleicht prospektiv den Einfluss der konformalen Strahlentherapie und der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität mit Hilfe des SF-36-Fragebogens. Dieser wurde nach Diagnosestellung, sowie drei, sechs, zwölf, 18, 24 und 60 Monate posttherapeutisch von den Patienten ausgefüllt. Im Studienarm der 97 konformal bestrahlten Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom zeigte sich während des Beobachtungszeitraums von 60 Monaten zu keinem Zeitpunkt eine signifikante Veränderung gegenüber dem prätherapeutischen Wert. Dies trifft für alle acht erhobenen Scores zu. Die Rücklaufquote der Fragebögen lag beim Fünf-Jahres-Zeitpunkt bei 74%. 91% der Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie, die bereits vor der Erhebung des Ausgangswertes begann. Bei 41% erfolgte eine adjuvante Hormontherapie.

In der prospektiven amerikanischen Untersuchung von Lee et al. [59] wurden 23 bestrahlte Prostatakarzinompatienten vor Beginn der externen Strahlenbehandlung bis ein Jahr nach Therapieende mit Hilfe des Functional Assessment of Cancer Therapy - General (FACT-G) Fragebogens [16] befragt. Hierbei zeigte sich keine Veränderung innerhalb eines Jahres in allen fünf Scores des Fragebogens (physical, functional, social/family, emotional well-being und satisfaction with the doctor/patient relationship).

Die CT-geplante Strahlentherapie erfolgte in Vier-Feld-Technik mit 10 MV Photonen. Die mediane Dosis lag bei 70,2 Gy (70,2-72 Gy). Zwei Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie.

Van Andel befragte 67 Prostatakarzinompatienten vor und ein Jahr nach konformaler Strahlentherapie mit Hilfe des QLQ-C30 [94]. Die CT-geplante Strahlentherapie erfolgte in Drei- oder Vier-Feld-Technik mit 1 cm Sicherheitsabstand. Bei 60 Patienten, die einen Tumor im TNM-Stadium T3 hatten, wurde das kleine Becken mit 40 Gy bestrahlt. Daraufhin wurden weitere 30 Gy auf die Prostata und die Samenblasenbasis appliziert. Bei den Patienten mit T1 und T2 Tumoren wurde nur die Prostata mit einer Dosis von 70 Gy bestrahlt. Bei keinem Patienten wurde eine (neo-)adjuvante Hormontherapie durchgeführt.

Im Verlauf der Lebensqualität zeigte sich jeweils eine Erhöhung um fünf Punkte bei der emotionalen und der sozialen Funktionsfähigkeit, sowie bei der globalen Lebensqualität. Statistische Signifikanz lag jedoch nur bei der Erhöhung der emotionalen Funktionsfähigkeit vor ($p = 0,004$). Um fünf Punkte fiel, statistisch jedoch nicht signifikant, die physische Funktionsfähigkeit. Die Rollenfunktionsfähigkeit und kognitive Funktionsfähigkeit blieben auf Ausgangsniveau.

In einer japanischen Studie befragte Yoshimura et al. 51 Prostatakarzinompatienten, die sowohl extern bestrahlt wurden, als auch eine neoadjuvante Hormontherapie erhielten. Die Dosis lag bei 66 Gy. Als Evaluationsmittel fungierte ein anderer Fragebogen der EORTC, nämlich der EORTC-P [101]. Die prospektiv longitudinal angelegte Studie erfolgte pro Patient mindestens über drei Jahre. Da sich der Fragebogen aus anderen Funktionen und Symptomen zusammensetzt als der QLQ-C30, lässt sich nur die physische Funktionsfähigkeit, die im verwendeten EORTC-P allerdings aus acht Fragen besteht, vergleichen. Diese zeigte drei Monate und ein Jahr nach Therapieende zwar eine signifikante Verbesserung ($p < 0,05$), anschließend fiel sie jedoch bis zum Drei-Jahres-Zeitpunkt wieder auf Ausgangsniveau.

Anhand des FACT-G untersuchten Monga et al. longitudinal und prospektiv die Lebensqualität von 40 bestrahlten Prostatakarzinompatienten [68]. Die Patienten hatten maximal Tumorstadium T2b und wurden mit 68 bis 70 Gy in Vier-Feld-Technik bestrahlt. Es wurden keine Angaben über die Verordnung einer Hormontherapie gemacht. Der Beobachtungszeitraum betrug im Median 16,1 Monate (Spannweite 12 – 24 Monate) und ergab keine signifikante Veränderung in vier von fünf Scores des FACT-G. Lediglich der Score des körperlichen Wohlbefindens (physical well-being) fiel im Langzeit-Follow-Up (>12 Monate) signifikant ($p < 0,0036$).

Die Entwicklung der Lebensqualität fünf Jahre nach Bestrahlung untersuchten Korfage et al. [53] prospektiv anhand von 187 Patienten mit Hilfe des SF-36. Der Fragebogen wurde einen Monat vor, sowie sechs, zwölf und 52 Monate nach der Strahlenbehandlung ausgefüllt. In dieser niederländischen Multi-Center-Studie, an der vier Krankenhäuser teilnahmen, wurden keine Angaben bezüglich der Art der Strahlentherapie, der applizierten Dosis und der Durchführung einer Hormontherapie gemacht.

Es zeigte sich eine Verschlechterung der körperlichen Funktionsfähigkeit. Dieses Absinken führten Korfage et al. auf das voranschreitende Alter zurück. Einen Einfluss der Strahlentherapie konnten sie jedoch nicht ausschließen. Ein steiler Anstieg des Scores des psychischen Wohlbefindens zeigte sich kurz nach abgeschlossener Therapie. Daraufhin stabilisierte sich der Score auf einem Plateau. Dies wird darauf zurückgeführt, dass die Patienten bei der ersten Befragung bereits über die Diagnose Prostatakarzinom informiert waren. Es wird die Hypothese aufgestellt, dass das Wissen um die Krebsdiagnose der Hauptstressor für die Patienten ist und es durch die Therapie zu einer Verbesserung im Bereich des psychischen Wohlbefindens kommt.

Aus den acht einzelnen Scores wurde zwei Gesamtscores (Physical component Summary und Mental component Summary) gebildet. Diese ergaben über die Zeit keine relevanten Differenzen zwischen Ausgangs- und Fünf-Jahres-Wert. Bemerkenswert ist weiterhin, dass die Mittelwerte der Prostatakarzinompatienten fünf Jahre nach Therapieende im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung in allen untersuchten Scores gleich bzw. signifikant besser abschneiden.

In der Studie von Litwin et al. [62], welche die Veränderung der allgemeinen und symptom-spezifischen Lebensqualität prospektiv mit Hilfe des SF-36 untersuchte, ergab sich innerhalb von zwei Jahren keine Veränderung der allgemeinen Lebensqualität bei 78 bestrahlten Patienten. Bei diesen Patienten wurde entweder eine dreidimensional konformale oder eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) durchgeführt. Die Dosis, mit der die Prostata bestrahlt wurde, lag bei 68 bis 77 Gy. 46 Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie. Der Fragebogen wurde vor, sowie ein, zwei, vier, acht, 12, 18 und 24 Monate nach der Behandlung ausgefüllt.

Bei der prospektiven, kanadischen Studie, die randomisiert den Einfluss zweier unterschiedlicher Therapien (Cryoablation und Strahlentherapie) auf die Lebensqualität untersucht, zeigt sich drei Jahre nach Therapieende im Arm der 122 konformal bestrahlten Patienten bei keiner Skala des QLQ-C30 eine Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. In dieser Arbeit von Robinson et al. [84] zeigten die im Median

68,6 Jahre alten Patienten zwar während der Strahlentherapie Verschlechterungen in einigen Scores, diese normalisierten sich nach Therapieende aber stets wieder auf das Ausgangsniveau. Der Fragebogen wurde vor, sowie zwei, drei, sechs, 12, 18, 24 und 36 Monate nach der Behandlung ausgefüllt. Die verschriebene Dosis lag im Median bei 68 Gy (68-73,5 Gy). Es wurde in Vier-Feld-Technik mit ≥ 10 MV Photonen bestrahlt. Alle Patienten erhielten eine neoadjuvante Hormontherapie.

Die französische Studie von Beckendorf et al. [7] vergleicht den Langzeiteffekt der konformalen Strahlentherapie mit 70 Gy und 80 Gy Strahlendosis auf das biochemische Rezidiv, die Toxizität und die Lebensqualität von 306 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. Als Fragebogen fungierte der QLQ-C30, der vor Therapiebeginn und fünf Jahre danach ausgefüllt wurde. Die Rücklaufquote betrug in dieser Studie nur 34%, weshalb das Ziel die Lebensqualität zu evaluieren von den Autoren als verfehlt angesehen wird. Bei den 103 Patienten, bei denen der Fragebogen zum Fünf-Jahres-Zeitpunkt ausgefüllt vorliegt, ergibt sich keine signifikante Veränderung in den Domänen des QLQ-C30 über fünf Jahre. Bemerkenswert ist, dass keiner der Patienten eine Hormontherapie erhielt.

Den längsten Zeitraum, in dem die Lebensqualität von bestrahlten Prostatakarzinompatienten untersucht wurde, beobachtete die Studie von Fransson [32] aus Schweden. Bei dieser wurde 41 (von ursprünglich 181) Patienten, 15 Jahre nach erfolgter Bestrahlung, der QLQ-C30 zugesandt. 27 Patienten füllten den Fragebogen daraufhin aus. Als Vergleichspopulation fungiert eine alters-angepasste Kohorte, die ebenfalls im Langzeitverlauf beobachtet wurde. Hier wurde 69 (von ehemals 141) Teilnehmern der Fragebogen zugesandt, woraufhin dieser von 37 Teilnehmern ausgefüllt wurde. Im Vergleich zeigt nur die Rollenfunktionsfähigkeit einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Da keine prätherapeutischen Daten erhoben wurden, lässt sich kein longitudinaler Vergleich anstellen.

Vergleicht man unsere Mittelwerte des Fünf-Jahres-Zeitpunktes mit den 15-Jahres-Daten von Fransson ergibt sich nur für die Rollenfunktionsfähigkeit eine Differenz von mehr als 10 Punkten. Der Mittelwert unseres Patientenkollektivs liegt 11,2 Punkte über dem der schwedischen Patienten im 15-Jahres-Follow-Up.

In einer weiteren Studie untersuchen Fransson et al. [33] den Unterschied in der langfristigen Entwicklung der Lebensqualität zwischen Patienten, die sich einer Strahlentherapie unterzogen haben und Patienten, die ohne sofortige kurative Therapie engmaschig kontrolliert wurden. Da in dieser Studie ebenfalls keine Daten vor Beginn der Therapie erhoben wurden, wird lediglich ein Vergleich dieser beiden Gruppen vier und 10 Jahre nach Beginn der Behandlung bzw. Beobachtung durch-

geführt. Zum 10-Jahres-Zeitpunkt zeigte sich keine signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen.

Die Entwicklung der bestrahlten Patienten zwischen dem ersten Evaluationszeitpunkt (vier Jahre nach Therapiebeginn) und dem zweiten (10 Jahre nach Therapiebeginn) wurde ebenfalls verglichen. Es zeigte sich für die kognitive Funktionsfähigkeit ein signifikantes Absinken ($p = 0,034$; Differenz -11,3 Punkte). Bei der Rollenfunktionsfähigkeit zeigt sich zwischen beiden Zeitpunkten zwar ein höherer absoluter Unterschied (Differenz -15,0 Punkte), jedoch keine Signifikanz ($p = 0,054$). Dies liegt unter anderem an der geringen Patientenzahl ($N=27$).

Insgesamt gibt es nur wenige Studien, welche die Lebensqualität von konformal bestrahlten Prostatakarzinompatienten prospektiv und longitudinal über einen Zeitraum, der länger als drei Jahre ist, untersuchen [7][53][71][84][101]. Der längste prospektiv beobachtete Zeitraum findet sich bei Namiki et al. [71] und Korfage et al. [53]. Der Beobachtungszeitraum betrug jeweils fünf Jahre, allerdings wurde bei der Evaluation der Lebensqualität bei beiden Studien der SF-36-Fragebogen verwendet und nicht der in dieser Dissertation verwendete QLQ-C30.

Die prospektive Studie von Beckendorf et al. [7] verfügt zwar über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren und verwendet den QLQ-C30, konnte aber bei der Evaluation der Lebensqualität keine aussagekräftigen Ergebnisse erzielen, da die Rücklaufquote der Fragebögen zum Fünf-Jahres-Zeitpunkt nur 34% beträgt.

Somit gibt es für den krebspezifischen QLQ-C30 der EORTC nach unserem Wissen bis heute keine Studie, die prospektiv und longitudinal die Lebensqualität von bestrahlten Prostatakarzinompatienten über fünf Jahre aussagekräftig untersucht. Deshalb ist ein Vergleich unserer Daten mit aus der Literatur verfügbaren Ergebnissen schwierig. Allerdings beobachteten fast alle prospektiven Lebensqualitätsuntersuchungen, in denen Langzeitbeobachtungen ($>$ ein Jahr) durchgeführt wurden, keine gravierenden Veränderungen der Lebensqualität durch die Strahlentherapie [7][71]. Es wurde teilweise eine Beeinträchtigung einiger Scores während oder kurz nach der Therapie festgestellt. Diese normalisierten sich jedoch stets wieder auf das Ausgangsniveau [47][59][62][84][101] oder darüber hinaus [53][94] bzw. unterschieden sich trotz signifikanter Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nicht von Daten aus der Allgemeinbevölkerung [63]. Nur eine Studie fand nach drei Jahren Beobachtungszeitraum eine Verschlechterung in bestimmten Scores [5], allerdings wurde hier kein Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung gezogen.

Somit deckt sich der Großteil der Daten in der Literatur mit den Ergebnissen dieser Dissertation.

4.3 Kritische Bewertung

Bei der kritischen Beurteilung unserer Ergebnisse sind einige Einschränkungen zu beachten. So ist die Patientenzahl in der jüngsten (60–69 Jahre) und ältesten (80–89 Jahre) Altersgruppe sehr klein ($N=13$). Um für einen Unterschied von 10 bis 15 Punkten auf einer 0–100 Punkteskala eine Teststärke (power) von 80–90% zu erreichen, benötigt man allerdings 25–30 Studienteilnehmer [47][60]. Somit liefert nur die bessere allgemeine Lebensqualität der 70–79-jährigen Patienten fünf Jahre nach Therapieende im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung einen deutlichen Hinweis dafür, dass sich durch eine strahlentherapeutische Behandlung keine Nachteile bezüglich der Lebensqualität für die Patienten dieser Altersklasse ergeben. Das gleiche Ergebnis liefern die Ergebnisse der globalen Lebensqualität über alle Altersklassen hinweg.

Dass sich trotz der geringen Patientenzahl in der Gruppe der 80–89-jährigen bei der Rollenfunktionsfähigkeit, der physischen Funktionsfähigkeit und der globalen Lebensqualität im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung jeweils ein signifikanter Unterschied errechnet, beruht wahrscheinlich auf einer Selektionsbias.

Außerdem differenzierten die Daten von Schwarz und Hinz [90] nicht zwischen 70–79-jährigen und 80–89-jährigen Teilnehmern. Vielmehr bildeten alle über 70-jährigen eine Patientengruppe. Die mit Hilfe der Regressionskoeffizienten berechneten Mittelwerte der Allgemeinbevölkerung der 80–89-jährigen beruht daher auf der Annahme, dass diese Regressionskoeffizienten auch für diese Altersgruppe verwendet werden können, obwohl sie nicht auf Daten einer altersentsprechenden und genügend großen Population beruhen.

Ein weiterer Nachteil unserer Erhebung ist, dass bei denjenigen Patienten, die eine neoadjuvante Hormontherapie erhielten, diese bereits vor dem Ausfüllen des prätherapeutischen Fragebogens begann. Somit ist unklar, inwieweit die prätherapeutischen Werte durch die Hormontherapie beeinflusst wurden. Allerdings zeigt sich beim prätherapeutischen Status unserer Patienten kein gravierender Unterschied in allen Funktion im Vergleich zu der altersgleichen Vergleichspopulation der Allgemeinbevölkerung. Daraus lässt sich ableiten, dass sich ein negativer Einfluss der Hormontherapie in Grenzen hält.

Außerdem ist zu beachten, dass alle Patienten dieser Untersuchung am Klinikum rechts der Isar behandelt wurden. Regionale Einflüsse und therapiespezifische Unterschiede zu anderen Behandlungszentren können daher nicht ausgeschlossen werden.

Wir konnten zeigen, dass sich bis auf eine klinisch relevante Verschlechterung der physischen Funktionsfähigkeit, die vermutlich altersbedingt ist, kein Hinweis auf einen langfristigen negativen Einfluss der Strahlentherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit Prostatakarzinom ergibt. Dass diese Information ein sehr wichtiges Kriterium für die Therapieentscheidung der Patienten darstellt, zeigten Crawford et al. in ihrer Studie [20]. Bei dieser Untersuchung gaben 45% von 1000 Prostatakarzinompatienten an, dass sie den Erhalt der Lebensqualität als Hauptziel der Therapie empfinden.

Die primäre konformale Strahlentherapie kann somit entsprechend unserer Daten im Bezug auf den Erhalt der Lebensqualität als eine Standardtherapie zur kurativen Behandlung des Prostatakarzinoms im lokalisierten Stadium für alle Altersklassen empfohlen werden.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wird der Verlauf der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach dreidimensional geplanter, konformaler Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms prospektiv und longitudinal untersucht. Hierzu beantwortete ein Kollektiv von insgesamt 78 Prostatakarzinompatienten prätherapeutisch, sowie ein, zwei und fünf Jahre nach der Strahlentherapie den weltweit zur Untersuchung der Lebensqualität von Krebspatienten anerkannten und validierten Fragebogen QLQ-C30 der EORTC. In dieser Dissertation werden die Ergebnisse der Fünf-Jahres-Evaluation vorgestellt und mit den prätherapeutisch erhobenen Daten verglichen. An Hand von vorher festgelegten Kriterien (statistische Signifikanz, Effektstärke und absolute Differenz ≥ 10 Punkte) werden die Veränderungen in den verschiedenen Domänen der Lebensqualität auf klinische Relevanz geprüft und die Ergebnisse mit Daten aus der deutschen Allgemeinbevölkerung verglichen.

Für die globale Lebensqualität, bei der die Patienten ihren Gesundheitszustand und ihre Lebensqualität subjektiv beurteilen, ergab sich innerhalb des fünfjährigen Beobachtungszeitraums keine signifikante Veränderung.

Die physische Funktionsfähigkeit, welche die körperliche Beeinträchtigung der Patienten misst, zeigte eine signifikante Verschlechterung zum Fünf-Jahres-Zeitpunkt. Die vorher festgelegten Kriterien zur Definition einer „klinisch relevanten“ Veränderung werden erfüllt.

Bei der Rollenfunktionsfähigkeit, welche die Einschränkungen der Patienten während der Arbeit und der Freizeit erhebt, zeigte sich nach fünf Jahren eine signifikante Verschlechterung des Scores gegenüber dem Ausgangswert. Dieser Unterschied erfüllte jedoch nicht die notwendigen Kriterien, um von einer „klinisch relevanten“ Veränderung sprechen zu können.

Die drei weiteren Funktionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (soziale, emotionale und kognitive Funktionsfähigkeit), die der QLQ-C30 umfasst, lagen fünf Jahre nach Beendigung der Strahlentherapie auf dem Niveau der prätherapeutischen Ausgangswerte.

Anschließend wurden die Ergebnisse des Fünf-Jahres-Zeitpunktes mit Daten aus der deutschen, männlichen Allgemeinbevölkerung verglichen. Die Funktion der globalen Lebensqualität lag bei unseren Patienten signifikant über dem Niveau der Allgemeinbevölkerung. Die Kriterien, um von einem „klinisch relevanten“ Unterschied sprechen zu können, waren erfüllt. Für die vier anderen Funktionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Kollektiven. Somit lag auch die physische Funktionsfähigkeit, welche sich als einziger Score innerhalb des fünfjährigen Beobachtungszeitraumes klinisch relevant verschlechterte, auf dem Niveau der deutschen, männlichen Allgemeinbevölkerung.

Wir konnten keinen Hinweis auf einen klinisch relevanten, negativen Einfluss der primären, dreidimensional geplanten, konformalen Strahlentherapie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom innerhalb eines fünfjährigen Beobachtungszeitraumes finden. Unsere Daten können als Referenz für Dosisescalationsstudien dienen und als Basis für die Beurteilung neuerer Therapietechniken, wie z.B. die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT), herangezogen werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Aaronson, N.K.
Quality of life: what is it? How should it be measured?
Oncology (Williston Park) 2 (1988) 69–76, 64
- [2] Aaronson, N.K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N.J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S.B., de Haes, J.C.
The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology.
J Natl Cancer Inst 85 (1993) 365–376
- [3] Aaronson, N.K., Muller, M., Cohen, P.D., Essink-Bot, M.L., Fekkes, M., Sanderman, R., Sprangers, M.A., te Velde, A., Verrips, E.
Translation, validation, and norming of the Dutch language version of the SF-36 Health Survey in community and chronic disease populations.
J Clin Epidemiol 51 (1998) 1055–1068
- [4] Abuzallouf, S., Dayes, I., Lukka, H.
Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature.
J Urol 171 (2004) 2122–2127
- [5] Al-Mamgani, A., van Putten, W.L.J., van der Wielen, G.J., Levendag, P.C., Incrocci, L.
Dose escalation and quality of life in patients with localized prostate cancer treated with radiotherapy: long-term results of the Dutch randomized dose-escalation trial (CKTO 96-10 trial).
Int J Radiat Oncol Biol Phys 79 (2011) 1004–1012
- [6] Andriole, G.L., Crawford, E.D., Grubb, R.L., Buys, S.S., Chia, D., Church, T.R., Fouad, M.N., Gelmann, E.P., Kvale, P.A., Reding, D.J., Weissfeld, J.L., Yokochi, L.A., O'Brien, B., Clapp, J.D., Rathmell, J.M., Riley, T.L., Hayes, R.B., Kramer, B.S., Izmirlian, G., Miller, A.B., Pinsky, P.F., Prorok, P.C., Gohagan, J.K., Berg, C.D., Team, P.L.C.O.P.
Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial.

- N Engl J Med 360 (2009) 1310–1319
- [7] Beckendorf, V., Guerif, S., Pris e, E.L., Cosset, J.M., Bougnoux, A., Chauvet, B., Salem, N., Chapet, O., Bourdain, S., Bachaud, J.M., Maingon, P., Hannoun-Levi, J.M., Malissard, L., Simon, J.M., Pommier, P., Hay, M., Dubray, B., Lagrange, J.L., Luporsi, E., Bey, P.
70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 80 (2011) 1056–1063
- [8] Bill-Axelsson, A., Holmberg, L., Fil n, F., Ruutu, M., Garmo, H., Busch, C., Nordling, S., H ggman, M., Andersson, S.O., Bratell, S., Sp ngberg, A., Palmgren, J., Adami, H.O., Johansson, J.E., 4, S.P.C.G.S.N.
Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial.
J Natl Cancer Inst 100 (2008) 1144–1154
- [9] Bolla, M., Collette, L., Blank, L., Warde, P., Dubois, J.B., Mirimanoff, R.O., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., Mattelaer, J., Torecilla, J.L., Pfeffer, J.R., Cutajar, C.L., 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 360 (2002) 103–106
- [10] Bommas-Ebert, U., Teubner, P., Vo , R.
Die Prostata.
In: “Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie“.
Bommas-Ebert, U., Teubner, P., Vo , R. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2011. 3. Auflage, 327–328
- [11] Bravo, M.P., Castellanos, E., del Rey Calero, J.
Dietary factors and prostatic cancer.
Urol Int 46 (1991) 163–166
- [12] Brawer, M.K.
Prostate-specific antigen: current status.
CA Cancer J Clin 49 (1999) 264–281
- [13] B rgermann, C., Chun, F., Fornara, P., Fröhner, M., Graefen, M., Haese, A., Hakenberg, O., Hammerer, P., Heine, K., Huland, H., Loertzer, H., Luboldt, H.J., Miller, K., Rübben, H., Schrader, T.S.M., Schröder, F., Schostak, M., Schwarz, R., Wirth, M., Wolff, J.
Prostatakarzinom.
In: “Uroonkologie“.
Rübben, H. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009. 4. Auflage,

- 485–635
- [14] Carvalhal, G.F., Smith, D.S., Ramos, C., Krygiel, J., Mager, D.E., Yan, Y., Catalona, W.J.
Correlates of dissatisfaction with treatment in patients with prostate cancer diagnosed through screening.
J Urol 162 (1999) 113–118
- [15] Catalona, W.J., Carvalhal, G.F., Mager, D.E., Smith, D.S.
Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies.
J Urol 162 (1999) 433–438
- [16] Cella, D.F., Tulsky, D.S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E., Bonomi, A., Silberman, M., Yellen, S.B., Winicour, P., Brannon, J.
The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure.
J Clin Oncol 11 (1993) 570–579
- [17] Cella, D., Hahn, E.A., Dineen, K.
Meaningful change in cancer-specific quality of life scores: differences between improvement and worsening.
Qual Life Res 11 (2002) 207–221
- [18] Cho, J.H., Lee, C.G., Kang, D.R., Kim, J., Lee, S., Suh, C.O., Seong, J., Suh, Y.G., Lee, I., Kim, G.E.
Positional reproducibility and effects of a rectal balloon in prostate cancer radiotherapy.
J Korean Med Sci 24 (2009) 894–903
- [19] Cohen, J.
Statistical power analysis for the behavioral sciences.
Cohen, J. (Hrsg.), Lawrence Erlbaum Associates Inc, Mahwah, NJ, USA, (1988), 2 Auflage
- [20] Crawford, E.D., Bennett, C.L., Stone, N.N., Knight, S.J., DeAntoni, E., Sharp, L., Garnick, M.B., Porterfield, H.A.
Comparison of perspectives on prostate cancer: analyses of survey data.
Urology 50 (1997) 366–372
- [21] Crook, J., Ludgate, C., Malone, S., Lim, J., Perry, G., Eapen, L., Bowen, J., Robertson, S., Lockwood, G.
Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 60 (2004) 15–23
- [22] Cross, C.K., Shultz, D., Malkowicz, S.B., Huang, W.C., Whittington, R.,

- Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Richie, J.P., D'Amico, A.V.
Impact of race on prostate-specific antigen outcome after radical prostatectomy for clinically localized adenocarcinoma of the prostate.
J Clin Oncol 20 (2002) 2863–2868
- [23] D'Amico, A.V., Whittington, R., Malkowicz, S.B., Schultz, D., Blank, K., Broderick, G.A., Tomaszewski, J.E., Renshaw, A.A., Kaplan, I., Beard, C.J., Wein, A.
Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer.
JAMA 280 (1998) 969–974
- [24] Delongchamps, N.B., Singh, A., Haas, G.P.
The role of prevalence in the diagnosis of prostate cancer.
Cancer Control 13 (2006) 158–168
- [25] Dorr, V.J., Williamson, S.K., Stephens, R.L.
An evaluation of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer.
Arch Intern Med 153 (1993) 2529–2537
- [26] Eichler, K., Hempel, S., Wilby, J., Myers, L., Bachmann, L.M., Kleijnen, J.
Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review.
J Urol 175 (2006) 1605–1612
- [27] EORTC QLQ-C30 Reference Values.
Quality of Life Departement, EORTC Headquarters, Brüssel, Belgien (2008)
- [28] Fayers, P., Bottomley, A., of Life Group, E.O.R.T.C.Q., of Life Unit, Q.
Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30. European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
Eur J Cancer 38 Suppl 4 (2002) S125–S133
- [29] Fayers, P.M.
Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30.
Eur J Cancer 37 (2001) 1331–1334
- [30] Feld, R.
Endpoints in cancer clinical trials: is there a need for measuring quality of life?
Support Care Cancer 3 (1995) 23–27
- [31] Fitch, D.L., McGrath, S., Martinez, A.A., Vicini, F.A., Kestin, L.L.
Unification of a common biochemical failure definition for prostate cancer treated with brachytherapy or external beam radiotherapy with or without

- androgen deprivation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 66 (2006) 1430–1439
- [32] Fransson, P.
Patient-reported lower urinary tract symptoms, urinary incontinence, and quality of life after external beam radiotherapy for localized prostate cancer—15 years' follow-up. A comparison with age-matched controls.
Acta Oncol 47 (2008) 852–861
- [33] Fransson, P., Damber, J.E., Widmark, A.
Health-related quality of life 10 years after external beam radiotherapy or watchful waiting in patients with localized prostate cancer.
Scand J Urol Nephrol 43 (2009) 119–126
- [34] Geinitz, H., Zimmermann, F.B., Thamm, R., Schumertl, A., Busch, R., Molls, M.
3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients.
Radiother Oncol 76 (2005) 27–34
- [35] Guichard, G., Larré, S., Gallina, A., Lazar, A., Faucon, H., Chemama, S., Allory, Y., Patard, J.J., Vordos, D., Hoznek, A., Yiou, R., Salomon, L., Abbou, C.C., de la Taille, A.
Extended 21-sample needle biopsy protocol for diagnosis of prostate cancer in 1000 consecutive patients.
Eur Urol 52 (2007) 430–435
- [36] Guidelines for assessing Quality of Life in EORTC clinical trials.
EORTC Quality of Life Group, Brüssel, Belgien (2002)
- [37] Guyatt, G.H., Osoba, D., Wu, A.W., Wyrwich, K.W., Norman, G.R., Group, C.S.C.M.
Methods to explain the clinical significance of health status measures.
Mayo Clin Proc 77 (2002) 371–383
- [38] Heidenreich, A., Bellmunt, J., Bolla, M., Joniau, S., Mason, M., Matveev, V., Mottet, N., Schmid, H.P., van der Kwast, T., Wiegel, T., Zattoni, F.
EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part I: Screening, Diagnosis, and Treatment of Clinically Localised Disease.
Actas Urol Esp
- [39] Helpap, B., Egevad, L.
The value of the modified Gleason grading system of prostate adenocarcinoma in routine urological diagnostics.
Urologe A 46 (2007) 59–62
- [40] Heshmat, M.Y., Kaul, L., Kovi, J., Jackson, M.A., Jackson, A.G., Jones, G.W., Edson, M., Enterline, J.P., Worrell, R.G., Perry, S.L.
Nutrition and prostate cancer: a case-control study.

- Prostate 6 (1985) 7–17
- [41] Hjermland, M.J., Fayers, P.M., Bjordal, K., Kaasa, S.
Using reference data on quality of life—the importance of adjusting for age and gender, exemplified by the EORTC QLQ-C30 (+3).
Eur J Cancer 34 (1998) 1381–1389
- [42] Hoffman, R.M., Gilliland, F.D., Eley, J.W., Harlan, L.C., Stephenson, R.A., Stanford, J.L., Albertson, P.C., Hamilton, A.S., Hunt, W.C., Potosky, A.L.
Racial and ethnic differences in advanced-stage prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study.
J Natl Cancer Inst 93 (2001) 388–395
- [43] Holmberg, L., Bill-Axelsson, A., Helgesen, F., Salo, J.O., Folmerz, P., Häggman, M., Andersson, S.O., Spångberg, A., Busch, C., Nordling, S., Palmgren, J., Adami, H.O., Johansson, J.E., Norlén, B.J., 4, S.P.C.G.S.N.
A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer.
N Engl J Med 347 (2002) 781–789
- [44] Huland, H.
Radical prostatectomy: options and issues.
Eur Urol 39 Suppl 1 (2001) 3–9
- [45] Humphrey, P.A.
Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate.
Mod Pathol 17 (2004) 292–306
- [46] Iversen, P., Johansson, J.E., Lodding, P., Kylmä, T., Lundmo, P., Klarskov, P., Tammela, T.L.J., Tasdemir, I., Morris, T., Armstrong, J., Group, S.P.C.
Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Period Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years.
Scand J Urol Nephrol 40 (2006) 441–452
- [47] Janda, M., Gerstner, N., Obermair, A., Fuerst, A., Wachter, S., Dieckmann, K., Pötter, R.
Quality of life changes during conformal radiation therapy for prostate carcinoma.
Cancer 89 (2000) 1322–1328
- [48] Kuchler, T., Bestmann, B.
Lebensqualität in der Uroonkologie.
In: “Uroonkologie“.

- Rübben, H. (Hrsg.), Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2009. 5. Auflage, 35–42
- [49] King, M.T.
The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30.
Qual Life Res 5 (1996) 555–567
- [50] King, M.
Cohen confirmed? Empirical effect sizes for the QLQ-C30.
Qual Life Res 10 (2001) 278
- [51] Klee, M., Groenvold, M., Machin, D.
Quality of life of Danish women: population-based norms of the EORTC QLQ-C30.
Qual Life Res 6 (1997) 27–34
- [52] Klotz, L.
Active surveillance for prostate cancer: for whom?
J Clin Oncol 23 (2005) 8165–8169
- [53] Korfage, I.J., Essink-Bot, M.L., Borsboom, G.J.J.M., Madalinska, J.B., Kirkels, W.J., Habbema, J.D.F., Schröder, F.H., de Koning, H.J.
Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer.
Int J Cancer 116 (2005) 291–296
- [54] Kornblith, A.B., Herr, H.W., Ofman, U.S., Scher, H.I., Holland, J.C.
Quality of life of patients with prostate cancer and their spouses. The value of a data base in clinical care.
Cancer 73 (1994) 2791–2802
- [55] Krebs in Deutschland 2005–2006: Häufigkeiten und Trends.
Robert Koch-Institut (Hrsg.) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.), Berlin, 7. Auflage (2010)
- [56] Kupelian, P.A., Buchsbaum, J.C., Reddy, C.A., Klein, E.A.
Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (Stage T1-T2, biopsy Gleason \leq 6, and pretreatment prostate-specific antigen \leq 10).
Int J Radiat Oncol Biol Phys 50 (2001) 621–625
- [57] Kupelian, P., Kuban, D., Thames, H., Levy, L., Horwitz, E., Martinez, A., Michalski, J., Pisansky, T., Sandler, H., Shipley, W., Zelefsky, M., Zietman, A.
Improved biochemical relapse-free survival with increased external radiation doses in patients with localized prostate cancer: the combined experience of nine institutions in patients treated in 1994 and 1995.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys 61 (2005) 415–419
- [58] Lawton, C.A., DeSilvio, M., Roach, M., Uhl, V., Kirsch, R., Seider, M., Rotman, M., Jones, C., Asbell, S., Valicenti, R., Hahn, S., Thomas, C.R. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 69 (2007) 646–655
- [59] Lee, W.R., Hall, M.C., McQuellon, R.P., Case, L.D., McCullough, D.L. 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 51 (2001) 614–623
- [60] Lee, W.R., McQuellon, R.P., Case, L.D., deGuzman, A.F., McCullough, D.L. Early quality of life assessment in men treated with permanent source interstitial brachytherapy for clinically localized prostate cancer.
J Urol 162 (1999) 403–406
- [61] Litwin, M.S., Hays, R.D., Fink, A., Ganz, P.A., Leake, B., Leach, G.E., Brook, R.H. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer.
JAMA 273 (1995) 129–135
- [62] Litwin, M.S., Gore, J.L., Kwan, L., Brandeis, J.M., Lee, S.P., Withers, H.R., Reiter, R.E. Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer.
Cancer 109 (2007) 2239–2247
- [63] Madalinska, J.B., Essink-Bot, M.L., de Koning, H.J., Kirkels, W.J., van der Maas, P.J., Schröder, F.H. Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer.
J Clin Oncol 19 (2001) 1619–1628
- [64] Mikuz, G. Prostata.
In: “Pathologie“.
Böcker, W., Denk, H., Heitz, Ph.U., Moch, H. (Hrsg.), Elsevier, Urban & Fischer Verlag, München, 2008. 4. Auflage, 918–923
- [65] Mills, S.E., Fowler, J.E. Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. Correlations between

- biopsy and prostatectomy specimens.
Cancer 57 (1986) 346–349
- [66] Mistry, K., Cable, G.
Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma.
J Am Board Fam Pract 16 (2003) 95–101
- [67] Mokulis, Thompson.
Screening for Prostate Cancer: Pros, Cons, and Reality.
Cancer Control 2 (1995) 15–21
- [68] Monga, U., Kerrigan, A.J., Thornby, J., Monga, T.N., Zimmermann, K.P.
Longitudinal study of quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing radiotherapy.
J Rehabil Res Dev 42 (2005) 391–399
- [69] Monti, A.F., Ostinelli, A., Frigerio, M., Cosentino, D., Bossi, A., Cazzaniga, L.F., Scandolaro, L., Valli, M.C.
An ICRU 50 radiotherapy treatment chart.
Radiother Oncol 35 (1995) 145–150
- [70] Morton, M.S., Griffiths, K., Blacklock, N.
The preventive role of diet in prostatic disease.
Br J Urol 77 (1996) 481–493
- [71] Namiki, S., Tochigi, T., Ishidoya, S., Ito, A., Numata, I., Arai, Y.
Long-term quality of life following primary treatment in men with clinical stage T3 prostate cancer.
Qual Life Res 20 (2011) 111–118
- [72] Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B., Pater, J.
Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.
J Clin Oncol 16 (1998) 139–144
- [73] Osoba, D., Bezjak, A., Brundage, M., Zee, B., Tu, D., Pater, J., of Life Committee of the NCIC CTG, Q.
Analysis and interpretation of health-related quality-of-life data from clinical trials: basic approach of The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.
Eur J Cancer 41 (2005) 280–287
- [74] Paul, R., Zimmermann, F., Dettmar, P., Adam, M., Randenborgh van, H., Alschibaja, M., Herkommer, K., Seitz, M.
Prostatakarzinom.
In: “Manual – Urogenitale Tumore“.
Treiber, U., Zaak, D.W. (Hrsg.), Zuckerschwerdt Verlag, München, 2008. 4. Auflage, 1–82

- [75] Penson, D.F., Litwin, M.S., Aaronson, N.K.
Health related quality of life in men with prostate cancer.
J Urol 169 (2003) 1653–1661
- [76] Pilepich, M.V., Winter, K., Lawton, C.A., Krisch, R.E., Wolkov, H.B., Movsas, B., Hug, E.B., Asbell, S.O., Grignon, D.
Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 61 (2005) 1285–1290
- [77] Pinover, W.H., Hanlon, A.L., Horwitz, E.M., Hanks, G.E.
Defining the appropriate radiation dose for pretreatment PSA \leq 10 ng/mL prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 47 (2000) 649–654
- [78] Platz, E.A., Rimm, E.B., Willett, W.C., Kantoff, P.W., Giovannucci, E.
Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals.
J Natl Cancer Inst 92 (2000) 2009–2017
- [79] Pollack, A., Zagars, G.K., Starkschall, G., Antolak, J.A., Lee, J.J., Huang, E., von Eschenbach, A.C., Kuban, D.A., Rosen, I.
Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 53 (2002) 1097–1105
- [80] Pommier, P., Chabaud, S., Lagrange, J.L., Richaud, P., Lesaunier, F., Prise, E.L., Wagner, J.P., Hay, M.H., Beckendorf, V., Suchaud, J.P., du Chatelard, P.M.P., Bernier, V., Voirin, N., Perol, D., Carrie, C.
Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01.
J Clin Oncol 25 (2007) 5366–5373
- [81] Powell, I.J., Banerjee, M., Sakr, W., Grignon, D., Wood, D.P., Novallo, M., Pontes, E.
Should African-American men be tested for prostate carcinoma at an earlier age than white men?
Cancer 85 (1999) 472–477
- [82] Roach, M., Lu, J., Pilepich, M.V., Asbell, S.O., Mohiuddin, M., Terry, R., Grignon, D.
Long-term survival after radiotherapy alone: radiation therapy oncology group prostate cancer trials.
J Urol 161 (1999) 864–868
- [83] Roach, M., Hanks, G., Thames, H., Schellhammer, P., Shipley, W.U., Sokol, G.H., Sandler, H.

- Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 65 (2006) 965–974
- [84] Robinson, J.W., Donnelly, B.J., Siever, J.E., Saliken, J.C., Ernst, S.D., Rewcastle, J.C., Trpkov, K., Lau, H., Scott, C., Thomas, B.
A randomized trial of external beam radiotherapy versus cryoablation in patients with localized prostate cancer: quality of life outcomes.
Cancer 115 (2009) 4695–4704
- [85] Rohde, V., Katalinic, A., Wasem, J., Aidelsburger, P.
Prostataerkrankungen.
Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Robert-Koch-Institut, Berlin, Heft 36 (2007) 7–20
- [86] Roila, F., Cortesi, E.
Quality of life as a primary end point in oncology.
Ann Oncol 12 Suppl 3 (2001) S3–S6
- [87] Schellhammer, P.F., el Mahdi, A.M., Kuban, D.A., Wright, G.L.
Prostate-specific antigen after radiation therapy. Prognosis by pretreatment level and post-treatment nadir.
Urol Clin North Am 24 (1997) 407–414
- [88] Schiebler, T.H., Korf, H.W.
Männliche Geschlechtsorgane.
In: “Anatomie“.
Schiebler, T.H., Korf, H.W. (Hrsg.), Steinkopff Verlag, Heidelberg, 2007. 10. Auflage, 404–419
- [89] Schröder, F.H., Hugosson, J., Roobol, M.J., Tammela, T.L.J., Ciatto, S., Nelen, V., Kwiatkowski, M., Lujan, M., Lilja, H., Zappa, M., Denis, L.J., Recker, F., Berenguer, A., Määtänen, L., Bangma, C.H., Aus, G., Villers, A., Rebillard, X., van der Kwast, T., Blijenberg, B.G., Moss, S.M., de Koning, H.J., Auvinen, A., Investigators, E.R.S.P.C.
Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study.
N Engl J Med 360 (2009) 1320–1328
- [90] Schwarz, R., Hinz, A.
Reference data for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30 in the general German population.
Eur J Cancer 37 (2001) 1345–1351
- [91] See, W.A., Tyrrell, C.J., Group, C.A.S.O.D.E.X.E.P.C.T.
The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer.

- J Cancer Res Clin Oncol 132 Suppl 1 (2006) S7–16
- [92] Smeenk, R.J., van Lin, E.N.J.T., van Kollenburg, P., Kunze-Busch, M., Kaanders, J.H.A.M.
Anal wall sparing effect of an endorectal balloon in 3D conformal and intensity-modulated prostate radiotherapy.
Radiother Oncol 93 (2009) 131–136
- [93] Thamm, R.
Entwicklung einer Client-Server-Datenbank auf Basis von Microsoft Access und SQL Server zur Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen, Lebensqualität und Krankheitsverlauf nach 3D konformaler Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.
Dissertation, Technische Universität München (2005)
- [94] van Andel, G., Visser, A.P., Zwinderman, A.H., Hulshof, M.C.C.M., Horenblas, S., Kurth, K.H.
A prospective longitudinal study comparing the impact of external radiation therapy with radical prostatectomy on health related quality of life (HRQOL) in prostate cancer patients.
Prostate 58 (2004) 354–365
- [95] Wachter, S., Gerstner, N., Dorner, D., Goldner, G., Colotto, A., Wambersie, A., Pötter, R.
The influence of a rectal balloon tube as internal immobilization device on variations of volumes and dose-volume histograms during treatment course of conformal radiotherapy for prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 52 (2002) 91–100
- [96] Walsh, P.C., Marschke, P., Ricker, D., Burnett, A.L.
Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy.
Urology 55 (2000) 58–61
- [97] Walsh, P.C., Marschke, P.L.
Intussusception of the reconstructed bladder neck leads to earlier continence after radical prostatectomy.
Urology 59 (2002) 934–938
- [98] Ware, J.E., Sherbourne, C.D.
The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection.
Med Care 30 (1992) 473–483
- [99] Whittemore, A.S., Wu, A.H., Kolonel, L.N., John, E.M., Gallagher, R.P., Howe, G.R., West, D.W., Teh, C.Z., Stamey, T.
Family history and prostate cancer risk in black, white, and Asian men in

- the United States and Canada.
Am J Epidemiol 141 (1995) 732–740
- [100] Wirth, M., Weißbach, L., Ackermann, R., Alberti, W., Albrecht, C., nad Michael Fröhner, B.G.B., Hinkelbein, W., Miller, K., Rübben, H., Wiegel, T., Wolff, J., Wörmann, B.
Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms.
Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (Hrsg.), Düsseldorf, (2011), 1.03 Auflage
- [101] Yoshimura, K., Arai, Y., Ichioka, K., Matsui, Y., Ogura, K., Terai, A.
A 3-y prospective study of health-related and disease-specific quality of life in patients with nonmetastatic prostate cancer treated with radical prostatectomy or external beam radiotherapy.
Prostate Cancer Prostatic Dis 7 (2004) 144–151
- [102] Zelefsky, M.J., Leibel, S.A., Gaudin, P.B., Kutcher, G.J., Fleshner, N.E., Venkatramen, E.S., Reuter, V.E., Fair, W.R., Ling, C.C., Fuks, Z.
Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 41 (1998) 491–500
- [103] Zelefsky, M.J., Chan, H., Hunt, M., Yamada, Y., Shippy, A.M., Amols, H.
Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer.
J Urol 176 (2006) 1415–1419
- [104] Zimmermann, F., Gschwend, J., Molls, M.
Prostata.
In: “Radioonkologie Band 2: Klinik“.
Bamberg, M, Molls, M, Sack, H (Hrsg.), Zuckschwerdt Verlag, München, 2009. 2. Auflage, 498–535

Abbildungsverzeichnis

2.1	Physische Funktionsfähigkeit	26
2.2	Rollenfunktionsfähigkeit	26
2.3	Kognitive Funktionsfähigkeit	27
2.4	Emotionale Funktionsfähigkeit	27
2.5	Soziale Funktionsfähigkeit	28
2.6	Globale Lebensqualität	28
2.7	Fatigue	29
2.8	Nausea/Vomiting	29
2.9	Schmerz	29
2.10	Dyspnoe	30
2.11	Insomnia	30
2.12	Appetitlosigkeit	30
2.13	Obstipation	30
2.14	Diarrhoe	30
2.15	Finanzielle Schwierigkeiten	30
3.1	Verlauf Globale Lebensqualität	42
3.2	Verlauf Physische Funktionsfähigkeit	43
3.3	Verlauf Rollenfunktionsfähigkeit	44
3.4	Verlauf Kognitive Funktionsfähigkeit	44
3.5	Verlauf Emotionale Funktionsfähigkeit	45
3.6	Verlauf Soziale Funktionsfähigkeit	46
3.7	Verlauf Fatigue	47
3.8	Verlauf Nausea/Vomiting	47
3.9	Verlauf Schmerz	48
3.10	Verlauf Dyspnoe	49
3.11	Verlauf Insomnia	49
3.12	Verlauf Appetitlosigkeit	50
3.13	Verlauf Obstipation	51
3.14	Verlauf Diarrhoe	51
3.15	Verlauf Finanzielle Schwierigkeiten	52

A.1	Dokumentationsbogen Prostata	94
A.2	Dokumentationsbogen 60 Monate Follow-Up – Seite 1	95
A.3	Dokumentationsbogen 60 Monate Follow-Up – Seite 2	96
A.4	EORTC QLQ-C30 – Seite 1	97
A.5	EORTC QLQ-C30 – Seite 2	98

Tabellenverzeichnis

1.1	TNM-Klassifikation (UICC 1997)	7
1.2	Risikogruppen nach D'Amico [23]	14
2.1	Effektstärke nach Cohen	33
2.2	Interpretation nach Osoba et al., J Clin Oncol 1998	34
3.1	Soziodemographie	38
3.2	Chronische Begleiterkrankungen vor Strahlentherapie	39
3.3	Chronische Begleiterkrankungen fünf Jahre nach Strahlentherapie	39
3.4	Krankheitsspezifische Merkmale	40
3.5	Status fünf Jahre nach primärer Therapie	41
3.6	Zusammenfassung der 5-Jahres-Ergebnisse des QLQ-C30	53
3.7	Übersicht der erhobenen Daten	54
3.8	Altersverteilung in Dekaden der Patienten am RDI	56
3.9	Vergleich der prätherapeutischen Daten aller Altersgruppen mit erwarteten Daten aus der altersgleichen Allgemeinbevölkerung	57
3.10	Vergleich der Fünf-Jahres-Daten aller Altersgruppen mit erwarteten Daten aus der altersgleichen Allgemeinbevölkerung	58
3.11	Vergleich der QLQ-C30-Scores der 60–69-jährigen Patienten (Fünf-Jahres-Zeitpunkt) mit erwarteten Daten aus der männlichen Allgemeinbevölkerung gleichen Alters	59
3.12	Vergleich der QLQ-C30-Scores der 70–79-jährigen Patienten (Fünf-Jahres-Zeitpunkt) mit erwarteten Daten aus der männlichen Allgemeinbevölkerung gleichen Alters	60
3.13	Vergleich der QLQ-C30-Scores der 80–89-jährigen Patienten (Fünf-Jahres-Zeitpunkt) mit erwarteten Daten aus der männlichen Allgemeinbevölkerung (älter als 70 Jahre)	61

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ASTRO	American Society for Therapeutic Radiology and Oncology
CT	Computertomographie
CTV	Clinical target volume
Diff.	Differenz
DRU	Digital rektale Untersuchung
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERSPC	European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer
ES	Effektstärke
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy – General
Fkt.	Funktionsfähigkeit
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormon
GTV	Gross tumor volume
Gy	Gray
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale - deutsche Version
HDR	High dose rate
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements
IGRT	Image guided radiotherapy
IMRT	Intensitätsmodulierte Strahlentherapie
KV	Kilovolt
LDR	Low-Dose-Rate
Lig.	Ligamentum
Ligg.	Ligamenta
M.	Musculus
Mm.	Musculi
MRT	Magnetresonanztomographie
MV	Megavolt

N	Stichprobengröße (lat. Numerus)
n.sign.	nicht signifikant
N/V	Nausea/Vomiting, dt. Übelkeit/Erbrechen
PET	Positronenemissionstomographie
PLCO	Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening-Trail
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PTV	Planning target volume
p-Wert	Ergebnis eines statistischen Signifikanztests (engl. probability)
QLG	Quality of Life Group
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RDI	Patientenkollektiv am Klinikum rechts der Isar
SD	Standard Deviation, dt. Standardabweichung
SE	Standard Error, dt. Standardfehler
SF-36	Medical Outcomes Study Group Short Form Health Survey
SSQ	Subjective significance questionnaire
Tab.	Tabelle
UICC	Union Internationale Contre Le Cancer
vRT	prätherapeutischer Status
5J-FU	Fünf-Jahres-Follow-Up

Anhang

Dokumentation Prostata

Datum:

Name

geb.:

Gewicht: _____ (Kg)

Größe: _____ (cm)

Vor Hormonth.

Vor RT

Während RT

Dosis: _____ Gy

Nach RT

Stuhlgang:

Häufigkeit:		_____ /Tag; Urge	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	
Inkontinenz:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Anzahl Windeln/Vorlagen: _____		
		Art (Streß-, Drangink. etc): _____ seit: _____			
Blut (Klinisch):	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Häufigkeit/Menge: _____		
		Beginn: _____ Laserung (Anzahl): _____ Hb-Nadir _____			
		Transfusion (Anzahl): _____ OP (Art): _____			
		Sonstige Therapie: _____			

Endoskopie:	Ja <input type="checkbox"/>	wann: _____	bei (Dr.): _____		
Schleim:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Häufigkeit: _____		
Schmerzen:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Stärke: _____		
		Therapie _____			

Wasserlassen:

Häufigkeit:		_____ /Tag, _____ /Nacht.	Urge	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>
Inkontinenz:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Anzahl Windeln/Vorlagen: _____		
		Art (Streß-, Drangink., etc): _____ seit: _____			
Blut (Klinisch):	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Häufigkeit/Menge: _____		
		Beginn: _____ Laserung (Anzahl): _____			
		Transfusion (Anzahl): _____ Op (Art): _____			
		Sonstige Therapie: _____			
Algurie:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Stärke: _____		
		Therapie: _____			
Harnverhalt:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Art: _____		
		Zeitpunkt: _____ Therapie: _____			

Potenz:	Normal <input type="checkbox"/>	Gestört, GV möglich <input type="checkbox"/>	Gestört kein GV <input type="checkbox"/>	Erlöschen <input type="checkbox"/>
	Häufigkeit des GV _____ x pro _____			

RTOG-Score Gastrointestinal _____ RTOG-Score Urogenital _____

Sonstige NW: _____

Hormontherapie:	Neoadjuvant von _____ bis _____ Erneut seit: _____			
PSA:	_____ ng/ml Datum: _____;	_____ ng/ml Datum: _____;	_____ ng/ml Datum: _____;	_____ ng/ml Datum: _____;
Rezidiv:	Nein <input type="checkbox"/>	Lokal <input type="checkbox"/>	Lymphknoten <input type="checkbox"/>	Datum: _____
Metastase:	Nein <input type="checkbox"/>	Ja <input type="checkbox"/>	Lokalisation _____	Datum: _____

Abbildung A.1: Dokumentationsbogen Prostata

Dokubogen Lebensqualität bei Prostatapatienten, 60 Monate FU

Name: _____ Datum: _____
Geburtsdatum: _____ **CodeNr.:** _____
Alter: _____

Adjuvante Therapie: _____ **Karnofsky Index:** _____
Hormontherapie Art: _____ Start: _____ Ende: _____
Hormontherapie Art: _____ Start: _____ Ende: _____

Nach Bestrahlung:
Neue Hormontherapie: nein ja von _____ bis _____
Art: _____
Chemo seit: _____ HiFu am: _____ Rad. OP am: _____ Kryoth. am _____
Interst. RT am _____ Andere Therapie : _____
Datum TURP(s): _____ noch maligne Zellen nein ja

Pat. kennt PSA: nein ja Regelm. Uro-NU: nein ja
Häufigkeit der PSA-Kontrollen: ___/___ Regelm. RT-NU: nein ja

Metastasen: nein ja Art _____ Datum (ED) _____
Lokal/LK Rezidiv: nein ja Datum (ED) _____
PSA-Rezidiv: nein ja Datum (ED) _____

Begleiterkrankungen: _____ **dadurch Beeinträchtigung des AZ:**
Kardiovaskuläre Erkrankung nein ja ; nein ja
Hochdruck pAVK KHK nein ja
Muskuloskeletal nein ja ; nein ja
Darmerkrankung nein ja ; nein ja
Diabetes mellitus nein ja ; nein ja
Lungenerkrankung nein ja ; nein ja
Depression nein ja ; nein ja
Andere _____ ; nein ja
Andere _____ ; nein ja
Andere _____ ; nein ja

Anderer Tumor nein ja Art: _____
Stadium: _____ Erstdiagnose: _____
Behandlung: _____
Beeinträchtigung des AZ nein ja

Zur Zeit Therapie rektaler Symptome nach RT? nein ja Welche?: _____
von: _____ bis: _____

Zur Zeit Therapie einer Stuhlinkontinenz? nein ja Welche?: _____
von: _____ bis: _____

Wünschen Sie eine Therapie der Stuhlinkontinenz? ja nein

Zur Zeit Therapie einer Harninkontinenz? nein ja Welche?: _____
von: _____ bis: _____

Abbildung A.2: Dokumentationsbogen 60 Monate Follow-Up – Seite 1

Weitere Medikamente:

Schmerzmittel	nein	ja	Schlafmittel/		
Antidepressiva	nein	ja	Beruhigungsmittel	nein	ja
Aspirin	nein	ja	Marcumar	nein	ja
Andere Antikoagulantien	nein	ja			
Andere Med.	_____				
Andere Med.	_____				

Raucher nein ja Anzahl: _____ seit: _____

Im Beruf stehend nein Ganztags Halbtags/Teilzeit

Partner nein ja Zusammenwohnen: nein ja

Täglich geschlafene Stunden: _____ Infekt Nein ja seit _____

Art _____ Fieber Nein ja seit _____

Wie sehr sind Sie durch vermehrte Müdigkeit beeinträchtigt?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	stark
0	1	2	3	4

Sind Sie über Hilfsmittel zur Potenzverbesserung informiert? nein ja

Wenden Sie diese Mittel an? nein ja

Art _____

Wenn ja, sind Sie mit dem Erfolg zufrieden? nein ja

Kam es durch die Bestrahlung zu einer Symptomverbesserung? nein ja

Wenn ja, welcher Symptome?	Pollakisurie	Nykturie	Urge
Abgeschwächter Harnstrahl	Inkontinenz	Hämaturie	Algurie
Andere	_____		

Was haben Sie für eine Vorstellung, wie es mit Ihrer Erkrankung weitergeht? _____

Wenn Sie an den weiteren Verlauf ihrer Erkrankung denken, machen Sie sich Sorgen?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	sehr
-----------------	------	-------	-------	------

Belasten Sie die Nachsorgeuntersuchungen?

Überhaupt nicht	kaum	wenig	mäßig	sehr
-----------------	------	-------	-------	------

Wie viele Personen haben Sie in Ihrer Familie/in Ihrem Freundeskreis auf deren Hilfe und Unterstützung Sie sich in jedem Fall verlassen können?

Keine	Eine	2 – 3	mehr als 3
-------	------	-------	------------

Würden Sie die Bestrahlung noch einmal machen? ja nein

War die Bestrahlung so, wie Sie es sich vorgestellt haben?

ja	nein	weniger belastend	stärker belastend
----	------	-------------------	-------------------

Wenn nicht, was war anders: _____

Fragebogen in der Klinik ausgefüllt? ja nein

Abbildung A.3: Dokumentationsbogen 60 Monate Follow-Up – Seite 2



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

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

Bitte tragen Sie Ihre Initialen ein:

--	--	--	--	--

Ihr Geburtstag (Tag, Monat, Jahr):

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

Das heutige Datum (Tag, Monat, Jahr):

31

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

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

Während der letzten Woche:

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

Bitte wenden

