

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie
des St.Antonius-Hospitals Eschweiler,
akademisches Lehrkrankenhaus der RWTH Aachen

**Ultraschall- und CT/MRT-basierte Dosisberechnung
und Abschätzung der Nebenwirkungen am Harntrakt
nach permanenter interstitieller Brachytherapie des
Prostatakarzinoms**

Dissertation zur Erlangung des Grades einer Doktorin der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2011

vorgelegt von Hanna Kristin Podewski
geboren am 18.10.1983 in Filderstadt

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG.....	6
2. EINLEITUNG.....	13
2.1 DAS PROSTATAKARZINOM	13
2.2 FRAGESTELLUNG 1.....	14
2.3 FRAGESTELLUNG 2.....	15
3. MATERIAL UND METHODIK.....	17
3.1 DURCHFÜHRUNG DER THERAPIE.....	17
3.2 STUDIENDESIGN	18
3.3 PATIENTENKOLLEKTIV	18
3.3.1 Einschlusskriterien	18
3.3.2 Ausschlusskriterien	20
3.3.3 Patienten- und Krankheitscharakteristika der Fragestellung 1	20
3.3.4 Patienten- und Krankheitscharakteristika der Fragestellung 2	23
3.4 DATENERHEBUNG.....	25
3.4.1 Datenerhebung der Fragestellung 1	25
3.4.2 Datenerhebung der Fragestellung 2	27
3.5 DATENAUSWERTUNG	29
3.5.1 Besonderheiten bei der Auswertung der Fragebögen (Fragestellung 2) ...	29
3.5.2 Statistik der Fragestellung 1	31
3.5.3 Statistik der Fragestellung 2	32
4. ERGEBNISSE	34
4.1. ERGEBNISSE DER FRAGESTELLUNG 1.....	34
4.1.1 Verteilung der Werte der Einfluss- und Zielgrößen	34
4.1.2 Ergebnisse der einfachen linearen Regression	34

4.1.3 Quantifizierung der Ergebnisse und klinische Relevanz	36
4.2 ERGEBNISSE DER FRAGESTELLUNG 2.....	41
4.2.1 Prätherapeutische Miktionssymptome	41
4.2.2 Verteilung der Werte der Einfluss- und Zielgrößen	43
4.2.3 Ergebnisse der einfachen linearen Regression	45
4.2.4 Ergebnisse der multiplen linearen Regression	47
4.2.5 Quantifizierung der Ergebnisse und klinische Relevanz	48
5. DISKUSSION	55
5.1 DISKUSSION ZUR FRAGESTELLUNG 1.....	55
5.1.1 Interpretation der Ergebnisse	55
5.1.2 Bezug zur Literatur	57
5.1.3 Stärken und Schwächen der Studie	63
5.1.4 Ausblick	65
5.2 DISKUSSION ZUR FRAGESTELLUNG 2.....	67
5.2.1 Interpretation der Ergebnisse	67
5.2.2 Bezug zur Literatur	70
5.2.3 Stärken und Schwächen der Studie	79
5.2.4 Ausblick	82
6. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	84
7. QUELLENVERZEICHNIS	86
ANHANG.....	92
A. TNM-KLASSIFIKATION DES PROSTATAKARZINOMS	92
B. BRIEF UND FRAGEBÖGEN DIESER STUDIE	93
C. FRAGEBÖGEN UND SCORES ZUR EVALUATION VON MIKTIONSPROBLEMEN..	98
D. DANK.....	102
E. LEBENS LAUF.....	103

1. Zusammenfassung

FRAGESTELLUNG: In der vorliegenden Arbeit werden zwei offene Fragestellungen aus dem Gebiet der Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms durch die permanente Implantation von stranded Iod-125-Seeds behandelt:

1. Kann die auf transrektalem Ultraschall basierte Dosisberechnung an der Urethra die Dosisberechnung nach der Computertomographie / Magnetresonanztomographie-Fusion vorhersagen?
2. Kann die Dosisberechnung an der Urethra die Nebenwirkungen der Seedstherapie vorhersagen?

MATERIAL UND METHODIK: Eine zusätzliche externe Bestrahlung oder eine vorherige Prostataoperation sind Ausschlusskriterien dieser Studie.

Für die erste Fragestellung liegen die Daten von 152 Patienten vor. Sie waren zum Zeitpunkt der Implantation durchschnittlich (\pm Standardabweichung) 67,47 (\pm 7,09) Jahre alt und wurden im Zeitraum von September 2002 bis August 2007 im Radiologischen Netzwerk Rheinland behandelt. Das Tumorstadium lag bei 111 Patienten (73,03%) bei T1c, bei 24 Patienten (15,79%) bei T2a und bei 10 Patienten (6,58%) bei T2b (Vollständigkeit der Daten 95,39%). Der Gleason Score lag im Mittel bei 5,44 (\pm 0,88, Vollständigkeit 97,37%), der mittlere initiale PSA bei 6,93 ng/ml (\pm 2,45 ng/ml, Vollständigkeit 97,37%).

Von den Patienten wurden für die vorliegende Arbeit die Bestrahlungsparameter D1 U, D10 U, D30 U (die Dosis, die 1 / 10 / 30% des Volumens der prostatistischen Urethra mindestens erhalten) aus dem Bestrahlungsplanungs-Programm erhoben. Die Parameter wurden jeweils auf zwei Methoden erhoben: während der Seedsimplantation durch transrektalen Ultraschall und 30 Tage postoperativ in der Nachplanung mithilfe einer Fusion von Computertomographie und Magnetresonanztomographie. Die Urethra wurde dabei durch einen transurethralen Katheter detektierbar gemacht. Des weiteren wurden für diese Studie als Einflussgrößen die Anzahl der implantierten Seeds, die Anzahl der verwendeten Nadeln und das prätherapeutische Volumen der Prostata herangezogen. Für die zweite Fragestellung wurde zusätzlich das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Seedsimplantation als Einflussgröße erfasst.

Für die zweite Fragestellung wurden die selben Patienten wie für die erste Fragestellung telefonisch kontaktiert und um Erlaubnis für das Zusenden einiger Fragen zu den Nebenwirkungen am Harntrakt gebeten. Die Fragebögen bestanden aus dem Internationalen Prostata Symptomen Score (Scorewerte von 0 bis 35) mit dem zugehörigen Lebensqualitätsindex (Scorewerte von 0 bis 5) und neun weiteren Fragen zur von Miktionssymptomen beeinflussten Lebensqualität (Scorewerte von 8 bis 36) (siehe Anhang B). Die Patienten wurden gebeten, die Fragebögen retrospektiv in zwei Versionen ausfüllen: 1. Angaben zu den Symptomen eine Woche nach der Seedsimplantation (Zeitpunkt 1), 2. Angaben zu den Symptomen zwei Jahre nach der Seedsimplantation oder zum Zeitpunkt des Erhalts des Fragebogens, wenn die Therapie weniger als zwei Jahre zurücklag (Zeitpunkt 2). Mit den drei Scores zu je zwei Zeitpunkten liegen pro Patient sechs Scores als Zielgrößen vor. Des weiteren wurden die Patienten gebeten, Angaben zu schon vor der Seedstherapie bestehenden Miktionssymptomen zu machen, um diese von den Nebenwirkungen der Seedstherapie abzugrenzen.

Die Rücklaufquote beträgt 72,37%, sodass sich 107 Patientendatensätze ergeben. Die Nachbeobachtungszeit, definiert als der Zeitraum von der Seedsimplantation bis zum Versenden der Fragebögen im Juli 2007, beträgt im Mittel 2,48 ($\pm 0,90$) Jahre.

ERGEBNISSE: Zur ersten Fragestellung zeigen die Ergebnisse der einfachen linearen Regression für die Parameter D1 U, D10 U und D30 U im Vergleich zwischen der intraoperativen Dosisberechnung und der Nachplanung einen geringen, aber statistisch signifikanten Zusammenhang (Pearson-Korrelationskoeffizienten 0,23 bis 0,41, p-Werte $1,3146 \cdot 10^{-7}$ bis 0,0050). Die 95%-Konfidenzintervalle für die Vorhersage der Nachplanungs-Werte durch die Ultraschall-basierten Werte für die D1 U / D10 U / D30 U betragen $\pm 117,84$ Gy / $\pm 57,26$ Gy / $\pm 44,20$ Gy. Als klinisch ausreichende Präzision wurde in dieser Studie ± 20 Gy angenommen. In allen drei Parametern sind die 95%-Konfidenzintervalle daher zu groß, um eine klinisch ausreichend präzise Vorhersage der postoperativen Dosimetrie zu ermöglichen. Aufgrund dieser Ergebnisse kann von einem Fortführen der postoperativen Dosimetrie mithilfe von Computertomographie und Magnetresonanztomographie nicht abgeraten werden.

Die Parameter Anzahl der Nadeln, Anzahl der Seeds und prätherapeutisches Prostatavolumen zeigen keinen Zusammenhang (Korrelationskoeffizienten 0,01 bis 0,15, p-Werte 0,0596 bis 0,8827) mit den genannten Dosisparametern.

Kapitel 1: Zusammenfassung

Die Ergebnisse der zweiten Fragestellung zeigen für den Zeitpunkt 1 im Internationalen Prostata Symptomen Score / Lebensqualitätsindex / den neun zusätzlichen Fragen zur Lebensqualität keine oder leichte Symptome bzw. Beeinträchtigungen bei 12,12 / 20,20 / 10,78% der Patienten. Mittelschwere Symptome bzw. Beeinträchtigungen liegen bei 51,52 / 41,41 / 59,80 % und schwere bei 36,36 / 38,38 / 29,41% der Patienten vor. Zum Zeitpunkt 2 geben 43,81 / 52,83 / 43,40% der Patienten keine oder leichte, 53,33 / 39,62 / 50,94% mittelschwere und 2,86 / 7,55 / 5,66% schwere Symptome bzw. Beeinträchtigungen an. Die Einteilung der Interpretationsbereiche in die Kategorien „keine“, „leichte“, „mittelschwere“ und „schwere Beeinträchtigungen“ für den Lebensqualitätsindex und die zusätzlichen Fragen zur Lebensqualität wurde der validierten Einteilung des Internationalen Prostata Symptomen Scores nachempfunden (siehe Kapitel 3.5.1, Tabelle 4).

Zur Abschätzung des Einflusses der Seedstherapie auf die Miktionssymptome wurden prätherapeutische Werte des Internationalen Prostata Symptomen Scores erhoben. Dabei zeigen 84,11% der Patienten keine, 2,80% leichte, 4,67% mittelschwere und 4,67% schwere Symptome. Der Großteil der zum Zeitpunkt 1 gemessenen Symptome sind also neu aufgetreten. Die Häufigkeit der schweren Symptome fällt jedoch zum Zeitpunkt 2 wieder unter den prätherapeutischen Ausgangswert.

Mit einer multiplen linearen Regression wurden alle Kombinationen von Einflussgrößen als Prädiktoren der Score-Ergebnisse getestet. Das nach dem quadrierten korrigierten Regressionsgrad und dem p-Wert beste Modell für jeden Score wurde festgelegt. Diese Gewinner-Modelle weisen quadrierte korrigierte Regressionsgrade von 0,05 bis 0,19 und p-Werte von 0,0001 bis 0,1461 auf. Bis auf ein Modell sind alle Modelle signifikant ($p < 0,05$); alle beschreiben jedoch die Zielgröße nur ungenau: Die 95%-Konfidenzintervalle liegen für den Internationalen Prostata Symptomen Score zum Zeitpunkt 1 / 2 bei $\pm 15,73$ / $\pm 9,87$, für den zugehörigen Lebensqualitätsindex bei $\pm 2,69$ / $\pm 2,07$ und für die neun weiteren Fragen bei $\pm 10,63$ / $\pm 8,78$. Sie decken damit für die verschiedenen Scores 43,69 / 27,42 / 44,80 / 34,52 / 36,67 / 30,28% ihres möglichen Wertebereichs ab.

Es bestehen selbst bei starker Einschränkung der Einflussgrößen keine verlässlichen Grenzwerte in der Dosimetrie der Urethra, bei deren Einhaltung mit der geforderten Sicherheit von 95% mit „keinen oder leichten“ Symptomen oder Beeinträchtigungen am Harntrakt gerechnet werden darf.

DISKUSSION: Eine zuverlässige Vorhersage der Computertomographie- und Magnetresonanztomographie-gestützten Nachplanung durch die intraoperative Ultraschall-

gestützte Dosimetrie könnte durch die Einsparung der Nachplanung zu einer geringeren Strahlenbelastung des Patienten und einer Reduktion von finanziellem und personellem Aufwand führen. Im Gegensatz zu einigen Studien der Literatur^{14,19,75} wird in dieser Studie eine Überprüfung der Vorhersagegenauigkeit anhand der 95%-Konfidenzintervalle gefordert, um für einzelne Patienten Aussagen treffen zu können. Die in dieser Studie festgestellten signifikanten Zusammenhänge genügen dem geforderten Kriterium einer höchsten Ungenauigkeit der Vorhersage von ± 20 Gy nicht. Da für den einzelnen Patienten daher mit einer 95%-prozentigen Sicherheit keine genügend präzise Vorhersage anhand der intraoperativen Dosimetrie möglich ist, kann in dieser Studie von einem Weiterführen der auf die Computertomographie und Magnetresonanztomographie gestützten Nachplanung nicht abgeraten werden.

Mithilfe einer Abschätzung der Nebenwirkungen am Harntrakt in Abhängigkeit von den Dosisparametern könnten durch praktikable Grenzwerte in der Dosimetrie die Nebenwirkungen am Harntrakt reduziert werden. Die in dieser Studie festgestellten 95%-Konfidenzintervalle sind jedoch so groß, dass mit 95%-iger Sicherheit nur bei sehr extremen Konstellationen von Einflussgrößen das Zielergebnis „keine oder leichte Nebenwirkungen“ vorhergesagt werden könnte. Obwohl signifikante Zusammenhänge zwischen dosimetrischen Daten und Nebenwirkungen nachweisbar sind, sind diese nicht bedeutsam genug, um praktikable dosimetrische Grenzwerte zu ergeben.

Summary

Dosimetry and evaluation of urinary side effects of permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer based on ultrasound and CT/MRT data

PURPOSE: This work concerns two open questions in the radiotherapy with stranded permanent 125-Iodine-seed implants for localised prostate cancer:

1. Can urethral dosimetry based on transrectal ultrasonography predict the dosimetry based on computed tomography / magnetic resonance tomography fusion ?
2. Can urethral dosimetry predict urinary side effects of permanent interstitial brachytherapy?

METHODS AND MATERIALS: External beam radiation and previous operation of the prostate are exclusion criteria for this study.

Our dataset of the first question consists of 152 patients. Their mean age (\pm standard deviation) at the date of seeds implantation was 67.47 (\pm 7.09) years and they had treatment in the period from September 2002 till August 2007 in the Radiologisches Netzwerk Rheinland. The prostate cancer was stage T1c in 111 patients (73,03%), stage T2a in 24 patients (15,79%) and T2b in 10 patients (6,58%) (completeness of the data 95,39%). The medium Gleason score was 5,44 (\pm 0,88, completeness 97,39%), medium initial PSA 6,93 ng/ml (\pm 2,45 ng/ml, completeness 97,39%).

For this study, dosimetry parameters D1 U, D10 U, D30 U (dose to 1 / 10 / 30% of the prostatic urethra) were extracted from the dosimetry planning program. Each parameter was based on two distinct methods: intraoperative transrectal ultrasonography and postplanning, which was performed 30 days postoperatively by fusion of computed tomography and magnetic resonance tomography. The urethra was made detectable by a transurethral catheter. Furthermore, the number of implanted seeds, the number of needles used, the preimplant prostate volume were analysed as determining factors. For the second question additionally the age of the patients at the date of the seeds implantation was included as a determining factor.

For the second question, the same patients as for the first question were contacted by phone and asked for permission to have a set of questions concerning the urinary side effects sent to them. The questionnaires were composed of the International Prostate Symptom Score (score values 0 to 35) with the appendant Quality of Life Index (score values 0 to 5) and nine additional questions concerning the quality of life affected by urinary symptoms (score values 8 to 36) (listed in appendix B). The patients were asked to complete the questionnaires retrospectively for two different time periods: 1. Description of the symptoms one week after the seeds implantation (time 1), 2. description of the symptoms two years after the seeds implantation or at the time of receipt of the questionnaires if the treatment was not yet two years earlier (time 2). With three scores for two time periods respectively, there are six scores for each patient as dependent variables. Furthermore, the patients were asked for urinary symptoms before treatment to distinguish them from the side effects of the seeds therapy. The return rate is 72.37%, so our dataset contains 107 patients. Mean follow-up, defined as the time from the seeds implantation to the distribution of the questionnaires in July 2007, is 2.48 (\pm 0.90) years.

RESULTS: The results of the simple linear regression for the first question show a small but significant correlation (Pearson's correlation coefficients 0.23 to 0.41, $p=1.3146 \cdot 10^{-7}$ to 0.0050) between the values based on sonography and the ones of the postplanning for the parameters D1 U, D10 U and D30 U. The 95%-confidence intervals for the prediction of the postplanning values by the sonography based values are ± 117.84 Gy / ± 57.26 Gy / ± 44.20 Gy for the D1 U / D10 U / D30 U respectively. As a clinical sufficient precision, we presumed ± 20 Gy. In all three parameters, they are therefore too large to permit a precise prediction of the postplanning, so our results do not allow to advise against continuing the postplanning dosimetry based on computed tomography and magnetic resonance tomography.

The number of needles, the number of seeds and preimplant prostate volume have no correlation (correlation coefficients 0.01 to 0.15, $p=0.0596$ to 0.8827) with the dosimetric parameters named above.

The results of the second question show no or mild symptoms or impairment in the International Prostate Symptom Score / the Quality of Life Index / the nine additional quality of life questions in 12.12 / 20.20 / 10.78% of patients one week after the seeds implantation. Moderate symptoms or impairment are reported by 51.52 / 41.41 / 59.80% and severe by 36.36 / 38.38 / 29.41% of patients. Two years after the seeds implantation, 43.81 / 52.83 / 43.40% of patients indicate no or mild, 53.33 / 39.62 / 50.94% moderate and 2.86 / 7.55 / 5.66% severe symptoms or impairment. The classification into the categories „no“, „mild“, „moderate“ and „severe impairment“ of the Quality of Life Index and the additional quality of life questions was inferred from the validated classification method of the International Prostate Symptom Score (see chapter 3.5.1, table 4).

To assess the influence of the seeds therapy on urinary symptoms, pretherapeutic IPSS-values were collected. 84,11% of the patients showed no, 2,80% mild, 4,67% moderate and 4,67% severe symptoms. The bigger part of the symptoms measured at time 1 was therefore newly developed. However, the frequency of severe symptoms at time 2 are less than the baseline frequency.

Using a multiple linear regression, all combinations of determining factors were tested as predictors of the score results. The best model according to the adjusted R squared and the p-value was determined for each score. These winner-models show adjusted R squared from 0.05 to 0.9 and p-values of 0.0001 to 0.1461. All models except one are significant ($p<0.05$), but all describe the dependent variable only inaccurately: The 95%-confidence intervals for the International Prostate Symptom Score at time 1 / 2 are ± 15.73 / ± 9.87 , for the quality of life

index $\pm 2.69 / \pm 2.07$ and for the nine additional questions $\pm 10.63 / \pm 8.78$. They cover therefore 43.69 / 27.42 / 44.80 / 34.52 / 36.67 / 30.28% of their possible result range. Even with highly constricted determining factors, there are no reliable maximum urethral values in dosimetry which yield with a certainty of 95% to no or mild symptoms or impairment.

CONCLUSIONS: With a reliable prediction of the postoperative dosimetry based on computed tomography and magnetic resonance tomography by means of the intraoperative dosimetry based on ultrasound, the postplan could be economised and thus lead to a decreased radiation exposure of the patients and a reduction of financial and personnel effort.

In contrast to several studies in literature^{14,19,75}, in this study a testing of the prediction precision according to the 95% confidence intervals is arrogated to permit to give information for the single patient. The significant correlations do not conform to the arrogated maximum imprecision of ± 20 Gy. So a sufficiently precise prediction with 95% certainty for the single patient on the basis of the intraoperative dosimetry is not possible and the results do not allow to advise against continuing the postplanning dosimetry based on computed tomography and magnetic resonance tomography.

A prediction of the urinary side effects on the basis of dosimetry parameters could lead to practicable maximum values in dosimetry and thus to a reduction of urinary side effects. However, the 95% confidence intervals found in this study are so large, that only extreme configurations of determining factors could yield to the prediction of „no or mild“ side effects. Although there are significant correlations between dosimetry parameters and side effects, they are not meaningful enough to result in applicable dosimetry maximum values.

2. Einleitung

2.1 Das Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsart bei Männern in westlichen Ländern^{21,60} und mit jährlich über 11 000 Todesfällen in Deutschland⁷³ die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache bei Männern^{12,73}.

Im Frühstadium ist das Prostatakarzinom symptomlos^{69,67}. Erst wenn der Tumor die Harnröhre erreicht hat, kommt es zu Miktionsproblemen⁶⁹ wie übermäßigem Restharn, häufigem Wasserlassen geringer Mengen tagsüber (Pollakisurie), häufigem nächtlichen Wasserlassen (Nykturie), Harnstottern, starkem Drang, einem schwachen Strahl und der Notwendigkeit starken Pressens^{20,69,19}. Da das Prostatakarzinom zudem ein langsam wachsender Tumor ist²¹, werden viele Fälle von Prostatakarzinomerkrankungen nicht wegen klinischer Auffälligkeiten, sondern bei der Kontrolle des PSA-Wertes (Prostata-spezifisches Antigen), bei einer Operation der Prostata²⁹ oder erst nach dem Tod bei der Autopsie entdeckt³⁵.

Durch die steigende Lebenserwartung und die Einführung des PSA-Testes zur Früherkennung Anfang der 1990er Jahre nimmt die Inzidenz des Prostatakarzinoms zu^{21,44}. Das PSA-Screening führte außerdem dazu, dass die heute diagnostizierten Karzinome in der Mehrzahl organbegrenzt, von niedrigem Malignitätsgrad, kleinerem Karzinomvolumen („lokalisiert“) und niedrigerem PSA-Wert sind⁶⁷. Auch das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose ist deutlich niedriger⁶⁷.

Die Behandlungsmöglichkeiten für das Prostatakarzinom im frühen Stadium bestehen im sogenannten „Aktiven Beobachten“, der Chirurgie (radikale Prostatektomie) und der Radiotherapie. Radioaktive Strahlung kann in der Therapie des Prostatakarzinoms in Form von perkutaner Bestrahlung, Brachytherapie (wörtlich Nahtherapie, griech. brach"s: nah, kurz) oder als Kombination beider Methoden zur Anwendung kommen.

Bei der Brachytherapie werden die reiskorngroßen Strahlenquellen (Seeds) über Hohlnadeln direkt in die Prostata eingebracht³⁸. Sie können in das Prostatagewebe implantiert werden und dauerhaft dort verbleiben (permanente Seedsimplantation, syn. interstitielle

Brachytherapie) oder über ein Afterloading-Verfahren in die Prostata eingebracht werden und für ca. 5-8 Minuten dort verbleiben^{45,86}. Die in Titankapseln eingearbeiteten Strahlenquellen bestehen in der interstitiellen Brachytherapie meist aus den radioaktiven Isotopen Iod-125 oder Palladium-103^{11,35,3}.

Diese Studie bezieht sich auf die interstitielle Brachytherapie mit Iod-125-Seeds in der Therapie des lokalisierten Prostatakarzinoms.

2.2 Fragestellung 1

Die erste Fragestellung lautet: Kann die auf TRUS (transrektalem Ultraschall) basierte Dosisberechnung an der Urethra (Harnröhre) die Dosisberechnung der CT (Computertomographie) / MRT (Magnetresonanztomographie) -Fusion vorhersagen?

Zur Dosisberechnung (syn. Dosisplanung, syn. Dosimetrie) in der interstitiellen Brachytherapie gibt es Empfehlungen verschiedener anerkannter Fachgesellschaften^{21,86,3,56}. Einigkeit besteht bezüglich folgender Elemente: Die Implantation der Seeds erfolgt unter TRUS-Kontrolle. Die Dosisberechnung der radioaktiven Strahlung in der Prostata und den umgebenden Organen kann vor der Implantation oder intraoperativ dynamisch mithilfe der TRUS-Bildgebung durchgeführt werden. Postoperativ erfolgt -meist mithilfe einer CT -eine zweite Dosisberechnung zur Qualitätskontrolle der Implantation, die sogenannte Nachplanung. In dieser Studie wurde die postoperative Nachplanung mithilfe einer Fusion aus CT und MRT durchgeführt.

Ziel der Dosisberechnung ist es, in der Prostata eine möglichst hohe Strahlendosis zu erreichen, gleichzeitig dabei aber die Urethra und das Rektum, welche Risikoorgane dieser Therapieform darstellen^{9,87,1,19}, zu schonen. Im Vergleich zur externen Bestrahlung kann mit der Seedstherapie eine exaktere Dosisbeschränkung auf die Prostata erreicht werden, so dass das umliegende, gesunde Gewebe geschont wird und gleichzeitig die Dosis innerhalb der Prostata erhöht wird⁶⁷. Da die Urethra jedoch durch ihre intraprostatiche Lage⁶⁴ bei ausreichender Bestrahlung der Prostata immer in relevantem Ausmaß mitbestrahlt wird und die Mehrzahl der Nebenwirkungen der Seedstherapie Probleme im Harntrakt sind^{62,82}, ist die auf die Urethra applizierte Strahlendosis von besonderem Interesse.

Die Hypothese dieser Arbeit ist, dass die CT/MRT-Dosisberechnung an der Urethra durch die intraoperative dynamische TRUS-Dosisberechnung in klinisch verwertbarem Ausmaß vorhergesagt werden kann. Als klinisch verwertbares Ausmaß der Vorhersagbarkeit wurde hier eine Schwankung der Dosisparameter D1, D10 und D30 um je höchstens 20 Gy (Gray) festgelegt (Zur Erklärung der Dosisparameter siehe Kapitel 3.4.1).

Ließe sich die gesamte Dosisberechnung der Nachplanung zuverlässig aus der Dosisberechnung der TRUS vorhersagen, könnte erwogen werden, die CT/MRT-Untersuchung zur nochmaligen Dosisberechnung zu unterlassen. Dadurch würde die Strahlenbelastung für den Patienten und der Arbeits- und Kostenaufwand der CT/MRT-Dosimetrie vermindert werden.

In dieser Studie wird die Vergleichbarkeit der Dosisparameter der Urethra untersucht.

In vorangegangenen Studien wurde der Zusammenhang zwischen der TRUS- und der CT-Dosimetrie unterschiedlich beurteilt^{15,14,76,5,58,32,34,61,33}. Dabei wurden die Dosisparameter der Urethra selten mit erfasst, so dass hier noch Bedarf an verlässlichen Informationen besteht³, um möglicherweise eine klinische Konsequenz zu rechtfertigen.

2.3 Fragestellung 2

Die zweite Fragestellung lautet: Kann die Dosisberechnung an der Urethra (aus TRUS oder CT/MRT) die Nebenwirkungen der Seedstherapie vorhersagen?

Radioaktive Strahlung schädigt durch eine direkte und indirekte Ionisierung von Atomen und Molekülen sowohl kranke als auch gesunde Körperzellen⁵⁴. Die Dosis der radioaktiven Strahlung ist dabei eine wichtige Determinante ihrer biologischen Effekte: eine niedrige Dosis schädigt weniger kranke und gesunde Zellen als eine hohe Dosis³¹. Wie zahlreiche Studien belegen, führt eine hohe Strahlendosis auf die Prostata zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle, aber auch zu einem höheren Risiko von Nebenwirkungen⁸⁶. Für die Dosisparameter der Urethra ist dieser Zusammenhang jedoch noch nicht eindeutig belegt. Er ist jedoch u.a. wegen der häufigen Nebenwirkungen am Harntrakt von Interesse (siehe auch Kapitel 2.2).

Kapitel 2: Einleitung

In dieser Studie werden die Parameter der Dosisberechnung D1 U, D10 U und D30 U in Bezug gesetzt zu Nebenwirkungen am Harntrakt und den durch diese Nebenwirkungen subjektiv empfundenen Einschränkungen. Die Nebenwirkungen werden erfasst mit dem IPSS (International Prostate Symptom Score)²⁰, einem validierten Fragebogen für Obstruktionssymptome. Die subjektive Einschränkung der Patienten wird erfasst durch den Lebensqualitätsindex des IPSS und neun weitere Fragen zur von Miktionsymptomen beeinflussten Lebensqualität.

Es wird in dieser Studie untersucht, ob es Grenzwerte in den Dosisparametern gibt, bei deren Unterschreitung mit großer Wahrscheinlichkeit keine oder nur leichte Nebenwirkungen und subjektive Beeinträchtigungen auftreten. Mithilfe solcher Grenzwerte könnte zukünftig in der Bestrahlungsplanung versucht werden, die Nebenwirkungen präventiv zu minimieren. Außerdem könnte eine präventive Medikation, z.B. mit Alpha-Adrenorezeptoren-Blockern^{18,17} dann gezielt bei Bestrahlungsdosen der Urethra im kritischen Bereich angewandt werden. Bisher gibt es in der vorliegenden Literatur keine anerkannten Grenzwerte in den Dosisparametern, deren Einfluss auf die Nebenwirkungen als gesichert gilt (siehe Kapitel 5.2.2.3).

3. Material und Methodik

3.1 Durchführung der Therapie

Die Patienten wurden alle mit Iod-125-Seeds in Form von Strands (kettenförmiger Anordnung) behandelt, die ihnen unter Ultraschallkontrolle (TRUS) implantiert wurden. Es wurden gebrauchsfertig mit Seeds beladene Nadeln (preloaded seeds) verwendet. Intraoperativ fand eine Realtime-Ablage (d.h. mit dynamischer, unmittelbarer Dosisberechnung) statt. Das Beladungsmuster folgte einer modifiziert peripheren Beladung. Die Referenzdosis, mit der möglichst alle Bereiche der Prostata bestrahlt werden sollen, betrug 145 Gy.

Für die postoperative Dosisberechnung wird meist eine CT-Untersuchung empfohlen^{86,21}. In der CT können die Seeds gut erfasst werden, der Weichteilkontrast der Prostata und der Urethra ist jedoch gering^{58,32,56}. In einer MRT können dagegen die Weichteilgrenzen gut dargestellt werden, doch die Lokalisierung der Seeds ist schwieriger⁵⁶. Da für die Dosisberechnung die genaue Lokalisation sowohl der Seeds als auch der Organgrenzen wichtig ist, wurden in dieser Studie zur postoperativen Dosisberechnung CT-MRT-Fusionsbilder eingesetzt, in denen die Informationen beider Bildgebungstechniken überlagert werden. Der Verständlichkeit halber wird im Folgenden trotzdem die Bezeichnung CT-Dosimetrie für die CT/MRT-Fusions-Dosimetrie dieser Studie verwendet.

Der Zeitpunkt der postoperativen Dosimetrie ist laut der American Brachytherapy Society (ABS) variabel⁵⁶; die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) und die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) empfehlen das Durchführen der sog. Nachplanung 4-6 Wochen nach der Implantation⁸⁶. In dieser Studie wurde die postoperative Dosimetrie 4 Wochen nach der Seedsimplantation durchgeführt. Das Einhalten eines zeitlichen Abstandes zur Seedsimplantation rührt daher, dass die Prostata dabei, vermutlich durch das Einbringen der Nadeln⁵⁶, anschwillt^{78,70}. Dieses Ödem beeinflusst die Dosisberechnung^{70,32}, nimmt aber allmählich ab^{77,78} und ist nach 4 Wochen nahezu abgeklungen⁷⁷.

Die Begleitmedikation nach der Seedsimplantation waren Tamsulosin (Alpha-Adrenorezeptoren-Blocker, syn. Alpha-Blocker) oder eine Antibiose. Diese Medikamente wurden nicht prophylaktisch, sondern nur bei Bedarf, d.h. bei obstruktiven Symptomen bzw. bei Infektzeichen (CRP-Erhöhung, Leukozytose, Dysurie, Bakteriurie) verordnet.

3.2 Studiendesign

Die vorliegende Studie ist eine nicht-experimentelle Korrelationsstudie. Sie kann somit Aussagen zu Zusammenhängen von verschiedenen Variablen machen, wegen einer fehlenden Intervention aber nicht zur Kausalität dieser Zusammenhänge^{6,48}. Des weiteren ist das Studiendesign quantitativ, retrospektiv und ohne Kontrollgruppe. Durch die Ausschlusskriterien (siehe Kapitel 3.3.2) und die Kontrolle von Störgrößen (syn. Confoundern, syn. Confounding-Faktoren) (siehe Kapitel 3.4.1 und 3.4.2) ist das untersuchte Patientenkollektiv homogener als die Gesamtheit der Prostatakarzinompatienten. Da die Daten zu einem einzigen Zeitpunkt erhoben wurden, ist die Studie formal eine Querschnittstudie. Sie folgt aber insofern begrenzt den Prinzipien einer Längsschnittstudie, als dass die Patienten gebeten wurden, Angaben zu verschiedenen Zeitpunkten zu machen (siehe Kapitel 3.4.2).

3.3 Patientenkollektiv

3.3.1 Einschlusskriterien

Die Patienten der Studie stellen die Gesamtheit der Patienten mit lokalisiertem Adenokarzinom der Prostata (Tumorstadium T1-T2a, M0, N0)^{47,21} dar, die im Radiologischen Netzwerk Rheinland und in zwei weiteren Kliniken mit alleiniger Seedstherapie im Zeitraum von September 2002 bis August 2007 behandelt wurden und auf die keines der Ausschlusskriterien zutrifft. Es gelten grundsätzlich die von verschiedenen deutschen Fachgesellschaften (Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, DEGRO und Deutsche Gesellschaft für Urologie, DGU und Berufsverband der Deutschen Strahlentherapeuten, BVDSt und Berufsverband der Deutschen Urologen e.V., BDU) formulierten Einschlusskriterien für eine Seedstherapie⁸⁶: Ein Tumorstadium T1 - T2a (zur TNM-

Klassifizierung des Prostatakarzinoms (siehe Anhang A) ohne Vorliegen von Metastasen, ein Gleason Score ≤ 6 , ein initialer PSA-Wert $<10\text{ng/ml}$ und ein niedriges Prostatavolumen (in dieser Studie $\leq 90\text{ml}$).

Patienten, die durch nur einen pathologischen Parameter (Tumorstadium, PSA-Wert oder Gleason-Score) nicht in die sichere Indikationsgruppe der Seedstherapie fielen, konnten auf Willen des Patienten und nach interdisziplinärem Konsens dennoch mit der Seedstherapie behandelt werden.

Die Behandlung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinik für Urologie und Kinderurologie am St. Antonius-Hospital Eschweiler.

Zum Radiologischen Netzwerk Rheinland gehören die folgenden Praxen:

- Strahlentherapie am Marienhospital Aachen
- Radiologie und Strahlentherapie am Vinzenz-Pallotti-Hospital in Bergisch Gladbach - Bensberg
- Strahlentherapie und Nuklearmedizin am St. Johannes-Hospital in Duisburg-Hamborn
- Radiologie, Strahlentherapie und Nuklearmedizin am St. Antonius-Hospital in Eschweiler
- Radiologie am St. Josef Krankenhaus Haan
- Radiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin und Neurologie in Köln-Rodenkirchen
- Radiologie, Strahlentherapie, Nuklearmedizin, Neurologie und Onkologie in Leverkusen an den drei Standorten Ärztehaus Medilev/ Klinikum Leverkusen, Gesundheitshaus Leverkusen-Wiesdorf und in der Praxisstätte in der Ottostraße in Leverkusen-Fixheide.
- Radiologie und Nuklearmedizin in Ratingen
- Strahlentherapie im Krankenhaus Remscheid
- Praxis für Radiologie und Nuklearmedizin in Solingen-Ohligs und die Abteilung für Strahlentherapie am Klinikum Solingen

Des Weiteren sind die Patienten der folgenden Kliniken miteinbezogen:

- Praxis Dr. Langhorst in Erkrath
- Johanniter Krankenhaus Oberhausen

3.3.2 Ausschlusskriterien

Die Seedstherapie wurde gemäß den von den genannten Fachgesellschaften⁸⁶ angegebenen Ausschlusskriterien nicht angewandt bei Patienten mit einer niedrigen Lebenserwartung, schon bestehenden deutlichen obstruktiven Symptomen (siehe auch Kapitel 4.2.1) und bei Patienten, bei denen die zur Implantation nötige Steinschnitt-Lagerung oder die allgemeine oder intraspinale Anästhesie nicht möglich war.

Es wird außerdem empfohlen⁸⁶ nur Patienten mit einem prätherapeutischen Prostatavolumen von unter 50 ml zu behandeln. In dieser Studie lag die Grenze bei 90 ml. Patienten, die einen so engen Sitzbein-Symphysen-Winkel hatten, dass das Schambein bei der Planung der Nadelpositionierung zu Interferenzen führte, wurden wie empfohlen⁸⁶ nicht mit Seeds behandelt.

Ausschlusskriterien für die Studie sind eine vorherige TURP (Transurethrale Resektion der Prostata) oder eine andere Prostataoperation. Außerdem wurden Patienten, die zusätzlich zur Seedstherapie eine externe Bestrahlung oder eine neoadjuvante Therapie erhielten, nicht in die Studie aufgenommen. Eine Hormongabe über drei bis sechs Monate zur Volumenreduktion der Prostata (sog. „Downsizing“) ist kein Ausschlusskriterium. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind für beide Fragestellungen gleich.

3.3.3 Patienten- und Krankheitscharakteristika der Fragestellung 1

Entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich für die erste Fragestellung 152 verwendbare Patientendatensätze ($n_{FS1} = 152$).

Das Datum der Seedsimplantation lag für alle Patienten im Zeitraum von September 2002 bis August 2007. Der Mittelwert (MW) ihres Alters zum Zeitpunkt der Seedsimplantation liegt bei 67,47 Jahren, die Standardabweichung (SD) bei 7,09 Jahren. Die Bestrahlungsplanung aller Patienten wurde von Herrn Dr. Uwe Maurer durchgeführt (aktuell am St.-Antonius-Hospital Eschweiler).

Die Nachbeobachtungszeit, definiert als der Zeitraum von der Seedsimplantation bis zur Erhebung der Daten aus dem Computer am 14. Oktober 2007, beträgt im Mittel 33,89 Monate (=2,83 Jahre, SD 10,87 Monate).

Das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation⁷¹ lag bei 111 Patienten (73,03%) bei T1c, bei 24 Patienten (15,79%) bei T2a und bei 10 Patienten (6,58%) bei T2b (Vollständigkeit der Daten

Kapitel 3: Material und Methodik

95,39%). Der Gleason Score lag im Mittel bei 5,44 (SD 0,88, Vollständigkeit 97,37%), der initiale PSA bei 6,93 ng/ml (SD 2,45 ng/ml, Vollständigkeit 97,37%).

Diese und weitere Angaben zur Beschreibung des Patientenkollektivs und der vorliegenden Tumorerkrankung sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Fragestellung 1: Patienten- und Krankheitscharakteristika (n _{FS1} =152)				Vollständigkeit der Daten (%)
Alter bei Therapie (Jahre)				100,00
Min	MW	Max	SD	
45,46	67,46	82,28	7,09	
Behandlungsort				100,00
	absolut	relativ zu n_{FS1} (%)		
Duisburg	8	5,26		
Erkrath	5	3,29		
Eschweiler	6	3,95		
Köln	19	12,5		
Leverkusen	94	61,84		
Oberhausen	9	5,92		
Solingen	11	7,24		
Zeitpunkt der Therapie				100,00
von		bis		
September 2002		August 2007		
Nachbeobachtungszeit (Monate) (Seedsimplantation bis zur Datenerhebung 10/2007)				100,00
Min	MW	Max	SD	
2,40	33,89	60,55	10,87	
Tumorstadium				95,39
	absolut	relativ zu n_{FS1} (%)		
T1c	111	73,03		
T2a	24	15,79		
T2b	10	6,58		
Gleason Score				97,37
Min	MW	Max	SD	
2	5,44	7	0,88	
initialer PSA-Wert (ng/ml)				97,37
Min	MW	Max	SD	
1,19	6,93	14,3	2,45	

Tabelle 1: Patienten- und Krankheitscharakteristika für Fragestellung 1

3.3.4 Patienten- und Krankheitscharakteristika der Fragestellung 2

Das Patientenkollektiv ist grundsätzlich dasselbe wie in Fragestellung 1. Es entfallen jedoch die Patienten, von denen kein verwendbarer Fragebogen vorliegt. Die möglichen Gründe hierfür sind zwischenzeitlicher Tod des Patienten, eine Adressänderung, eine fehlende Antwort auf die versendeten Fragebögen und nicht auswertbare Fragebögen. Letztere sind zum Beispiel anonym zurückgesendete Fragebögen, die wegen des fehlenden Namens nicht mit den Dosimetriedaten in Bezug gesetzt werden können, oder nicht eindeutig ausgefüllte Fragebögen.

Insgesamt haben 110 der angeschriebenen 152 Patienten den Fragebogen ausgefüllt zurückgesendet. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 72,37%. Die Fragebögen von drei Patienten waren nicht zu verwenden, weil sie anonym zurückgesendet wurden oder weil nach der Seedsimplantation noch eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde, so dass die Nebenwirkungen beider Therapien nicht einzeln bewertet werden können.

Es ergeben sich damit für die zweite Fragestellung 107 verwendbare Patientendatensätze ($n_{FS2} = 107$).

Das Datum der Seedsimplantation lag für alle Patienten im Zeitraum von September 2002 bis April 2007. Sie waren zum Zeitpunkt der Seedsimplantation im Mittel 67,97 Jahre alt (SD 7,20 Jahre).

Die Nachbeobachtungszeit, definiert als der Zeitraum von der Seedsimplantation bis zum Versenden der Fragebögen Anfang Juli 2007, beträgt im Mittel 29,78 Monate (=2,48 Jahre, SD 0,90 Jahre).

Das Tumorstadium nach der TNM-Klassifikation⁷¹ lag bei 77 Patienten (71,96%) bei T1c, bei 17 Patienten (15,89%) bei T2a und bei 7 Patienten (6,54%) bei T2b (Vollständigkeit der Daten 94,39%). Der Gleason Score lag im Mittel bei 5,49 (SD 0,88, Vollständigkeit 96,27%), der mittlere initiale PSA bei 6,98 ng/ml (SD 2,46 ng/ml, Vollständigkeit 96,27%).

Diese und weitere Angaben zur Beschreibung des Patientenkollektivs und der vorliegenden Tumorerkrankung sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Fragestellung 2: Patienten- und Krankheitscharakteristika (n _{FS2} =107)				Vollständigkeit der Daten (%)
Alter bei Therapie (Jahre)				100,00
Min	MW	Max	SD	
45,46	67,97	82,26	7,20	
Behandlungsort				100,00
	absolut	relativ zu n_{FS2} (%)		
Duisburg	6	5,61		
Erkrath	4	3,74		
Eschweiler	4	3,74		
Köln	15	14,02		
Leverkusen	69	64,49		
Oberhausen	3	2,8		
Solingen	6	5,61		
Zeitpunkt der Therapie				100,00
von		bis		
September 2002		April 2007		
Nachbeobachtungszeit (Monate) (Seedsimplantation bis zum Versand der Fragebögen 07/2007)				100,00
Min	MW	Max	SD	
2,40	29,78	57,10	0,90	
Tumorstadium				94,39
	absolut	relativ zu n_{FS2} (%)		
T1c	77	71,96		
T2a	17	15,89		
T2b	7	6,54		
Gleason Score				96,27
Min	MW	Max	SD	
2	5,46	7	0,88	
initialer PSA-Wert (ng/ml)				96,27
Min	MW	Max	SD	
1,5	6,98	14,3	2,46	

Tabelle 2: Patienten- und Krankheitscharakteristika für Fragestellung 2

Eine weitere Beschreibung des Patientenkollektivs erfolgt durch die Erhebung prätherapeutisch bestehender Miktions Symptome. Siehe hierzu Kapitel 4.2.1.

Bei 15 Patienten konnten nicht alle Scores der Fragebögen verwendet werden, da einzelne Scores nicht ausgefüllt waren. Die Anzahl der bei jedem einzelnen Score herausgenommenen Fragebögen und die ersichtlichen Gründe für das unvollständige Ausfüllen sind in folgender Tabelle dargestellt:

	Anzahl der herausgenommenen Fragebögen	davon aus gesundheitlichen Gründen nicht ausgefüllt	davon aus anderen Gründen nicht ausgefüllt
IPSS1	8	3 *	5
IPSS-LQ1	8	2 *	6
M-LQ1	5	2 *	3
IPSS2	2	1**	1
IPSS-LQ2	1	0	1
M-LQ2	1	1**	0

Tabelle 3: Aus der Wertung genommene Fragebögen

* Blasendauerkatheter nach der Seedsimplantation

** zum Zeitpunkt 2 vollständige Harninkontinenz

Zur Bezeichnung der Scores siehe Kapitel 3.4.2.

3.4 Datenerhebung

3.4.1 Datenerhebung der Fragestellung 1

Die für diese Studie erhobenen Daten liegen in der Dokumentation des Radiologischen Netzwerkes Rheinland in der Praxisstätte von Dr. Uwe Maurer am St.-Antonius-Hospital Eschweiler vor und wurden im Oktober 2007 daraus extrahiert. Die Bestrahlungsparameter wurden mit dem Bestrahlungsplanungs-Programm VariSeed® 7.2 erhoben.

Die Bereitstellung der Dosimetrie-Daten war freiwillig. Die Patienten wurden von Herrn Dr. Maurer aufgeklärt und haben in die Verwendung ihrer Daten eingewilligt.

Um die Berechnungen der Strahlendosis an der Harnröhre in den beiden Bildgebungen Ultraschall und CT miteinander vergleichen zu können, ist in zwei Punkten ein besonderes Vorgehen notwendig:

Die Harnröhre ist auf Ultraschall- und CT-Bildern nicht ohne Weiteres lokalisierbar und sollte daher während der Durchführung der Bildgebungen mit einem Katheter markiert werden⁵⁶, der während der CT-Untersuchung zusätzlich luftgefüllt sein muss. Dies ist in allen untersuchten Fällen geschehen.

Außerdem muss zur vergleichbaren Dosisberechnung ein gleiches Volumen der Harnröhre im Moment der Bildgebung angenommen werden. Durch den Reiz der eingeführten Fremdkörper schwillt jedoch das Prostatagewebe nach der Implantation^{78,70} an. Da sich die Prostata wegen ihrer festen Kapsel kaum nach außen vergrößern kann, überträgt sich der Druck auf den die Prostata durchziehenden Teil der Harnröhre, deren Volumen dadurch vermindert wird. Durch das Anschwellen der Prostata wird die Dosimetrie beeinflusst⁷⁰. Die Grundlage für die Dosisberechnung bildet eine vom Untersucher vorgenommene manuelle Markierung der Organgrenzen (syn. Konturierung) in der Bildgebung. Für diese Studie wurde die Urethra in den CT-Bildern derart konturiert, dass ihr Volumen höchstens $0,1 \text{ cm}^3$ vom ursprünglichen im TRUS gemessenen Urethravolumen abweicht. Durch dieses Vorgehen wird die CT-basierte Dosimetrie trotz der Entwicklung eines Ödems vergleichbar mit der Dosisberechnung der TRUS-Bilder.

Es wurden die Werte für folgende Dosisparameter erhoben:

- D1 U: Die Dosis, die 1 Prozent des Volumens der Urethra mindestens erhält, daher die Peak-Dosis.
- D10 U: Die Dosis, die 10 Prozent des Volumens der Urethra mindestens erhalten.
- D30 U: Die Dosis, die 30 Prozent des Volumens der Urethra mindestens erhalten.

Den genannten Dosisparameter liegt wie von der American Brachytherapy Society (ABS) empfohlen⁵⁶ nur der prostatistische Abschnitt der Urethra zugrunde.

Alle drei Dosisparameter wurden sowohl in der intraoperativen Dosisberechnung nach TRUS als auch in der postoperativen Dosisberechnung nach CT erfasst. Welcher Parameter jeweils gemeint ist, wird im Folgenden durch das Suffix „intra“ oder „post“ verdeutlicht.

Als mögliche Störgrößen auf die Dosimetrie wurden die folgenden Parameter erhoben:

- Anzahl der implantierten Seeds (im Folgenden „n Seeds“)
- Anzahl der zur Seedsimplantation verwendeten Nadeln (im Folgenden „n Nadeln“)
- prätherapeutisches Volumen der Prostata (im Folgenden „Prostatavolumen“ oder „PVol“)

3.4.2 Datenerhebung der Fragestellung 2

Es wurden die für die Fragestellung 1 verwendeten dosimetrischen Daten und die genannten möglichen Störgrößen (siehe Kapitel 3.4.1) verwendet. Außerdem wurde als weitere mögliche Störgröße das Alter der Patienten mit einbezogen.

Die Nebenwirkungen an der Urethra wurden über Fragebögen zu Symptomen des Harntraktes ermittelt. Die Fragebögen wurden den Patienten nach telefonischer Ankündigung per Post zugesendet. Ein erklärender Brief informierte die Patienten schriftlich über die Absicht und Verwendung der Fragebögen und die Freiwilligkeit ihrer Beantwortung (siehe Anhang B).

Die Fragebögen setzen sich folgendermaßen zusammen:

- „IPSS“: sieben Fragen zu miktionsbezogenen Symptomen mit je sechs Antwortmöglichkeiten für den International Prostate Symptom Score. Das Ergebnis kann ein Scorewert von 0 bis 35 Punkten sein, wobei eine niedrige Punktzahl geringe Obstruktionssymptome angibt. Der IPSS²⁰ wurde ursprünglich von der American Urological Association (AUA) zur Evaluation von Symptomen der Benignen Prostatahyperplasie (BPH) entwickelt. Da sich die Symptome der BPH und der Entzündung von Prostata und Urethra nach der Seedsimplantation gleichen^{69,19}, wird die Verwendung des IPSS von der American Brachytherapy Society (ABS)⁵⁷ und von deutschen Fachgesellschaften (DEGRO, DGU, BVDSt, BDU)⁸⁶ auch zur Einschätzung der Nebenwirkungen der Seedstherapie empfohlen (siehe auch Kapitel 5.2.4)

- „IPSS-LQ“: eine Frage zur Zufriedenheit mit sechs Antwortmöglichkeiten für den Lebensqualitätsindex des IPSS. Das Ergebnis kann ein Wert von 0 bis 5 Punkten sein, wobei eine niedrige Punktzahl eine hohe Lebensqualität angibt.
- „M-LQ“: weitere Fragen zur von Miktionsymptomen beeinflussten Lebensqualität, die sich an den auf den Harntrakt bezogenen Fragen aus dem EORTC QLQ-PR25 (Quality of life questionnaire - Prostate), einem prostataspezifischen Lebensqualitätsfragebogen der EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer), orientieren. Es sind neun Fragen mit je vier Antwortmöglichkeiten. Eine Ausnahme bildet eine optional zu beantwortende Frage, bei der sich unter Einbezug der Möglichkeit, diese Frage nicht zu beantworten, hier fünf Antwortmöglichkeiten ergeben. Das Ergebnis kann ein Scorewert von 8 bis 36 Punkten sein, wobei eine niedrige Punktzahl eine geringe Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die miktionsbezogenen Symptome angibt.

Die Patienten wurden gebeten, die Fragebögen retrospektiv in zwei Versionen ausfüllen:

- Angaben zu den Symptomen zum Zeitpunkt 1, d.h. eine Woche nach der Seedsimplantation
- Angaben zu den Symptomen zum Zeitpunkt 2, d.h. zwei Jahre nach der Seedsimplantation, bzw. zum Zeitpunkt des Erhalts des Fragebogens, falls die Behandlung weniger als zwei Jahre zurücklag

Es sind daher bei vollständig ausgefüllten und zurückgesendeten Fragebögen für jeden Patienten sechs Scores zu ermitteln: IPSS1, IPSS-LQ1, M-LQ1, IPSS2, IPSS-LQ2 und M-LQ2. „1“ und „2“ bezeichnen dabei den Bezug auf die genannten Zeitpunkte.

Außerdem wurden den Patienten folgende Fragen gestellt:

- Hatten Sie eine Begleittherapie zur Seedsimplantation, z.B. Hormontherapie, zusätzliche externe Bestrahlung?
- Hatten Sie vor der Seedsimplantation schon einmal Probleme mit der Blase oder mit dem Wasserlassen?

Die vorgegebenen Antwortmöglichkeiten waren jeweils „ja“ und „nein“. Wenn „ja“ angekreuzt wurde, sollte außerdem angegeben werden, um welche Art der Begleittherapie bzw. um welche Probleme oder Symptome es sich handelte.

Diese Fragen dienten einerseits zur zusätzlichen Kontrolle der Ausschlusskriterien und andererseits zur genauen Erfassung der prätherapeutisch vorhandenen Miktionsymptome.

Bei leichten Miktionssymptomen stellt die Seedstherapie eine Therapieoption dar. Die möglicherweise nach der Therapie vorhandenen Miktionssymptome müssen daher in Zusammenhang mit den vorbestehenden Symptomen betrachtet werden, um auf die Nebenwirkungen der Seedstherapie schließen zu können.

Die Fragebögen sind in der angewendeten Form im Anhang aufgeführt (siehe Anhang B).

Die Fragebögen wurden im Juli 2007 versendet. Es wurden alle Antworten bei der Auswertung berücksichtigt, die bis Ende September 2007 an die Strahlenklinik Marburg zurückgesendet wurden.

3.5 Datenauswertung

3.5.1 Besonderheiten bei der Auswertung der Fragebögen (Fragestellung 2)

Für den Fragebogen IPSS sind Bereiche festgelegt, in deren die Scorewerte als „keine“, „leichte“, „mittelschwere“ und „schwere“ obstruktive Symptome interpretiert werden sollten. Die Ergebnisse der beiden anderen Scores IPSS-LQ und M-LQ werden hier in Bereichen dargestellt, die der relativen Wertebreite der standardisierten Bereiche des IPSS entsprechen. Die Scorewerte werden somit in folgenden Gruppen zusammengefasst und interpretiert:

Interpretation	IPSS	IPSS-LQ	M-LQ
keine Symptome/ Beeinträchtigungen	0	0	8
leichte Symptome/ Beeinträchtigungen	1-7	1	9-13
mittelschwere Symptome/ Beeinträchtigungen	8-19	2-3	14-23
schwere Symptome/ Beeinträchtigungen	20-35	4-5	24-36

Tabelle 4: Verwendete Interpretationsbereiche der Scores IPSS, IPSS-LQ, M-LQ

Da bei der Auswertung eines einzelnen Fragebogens nur ganze Zahlen als Score-Ergebnisse vorkommen, gibt es keine Richtlinie, in welche Gruppe zwischen diesen ganzen Zahlenwerten liegende Ergebnisse eingeordnet werden sollen. Hier wird die Zuordnung nach Runden auf eine ganze Zahl vorgenommen.

Wenn für eine Antwort auf den Fragebögen nicht eindeutig ein Wert angekreuzt war, also ein Kreuz zwischen zwei Werten oder bei zwei Werten gemacht wurde, dann wurde der höhere Wert gezählt.

Insgesamt acht Scorewerte bei sieben Patienten wurden prozentual berechnet, weil ein oder zwei Fragen innerhalb dieses Scores unbeantwortet waren. Hier wurde als Maximalwert des Scores die Summe der Maximalwerte der beantworteten Fragen angenommen. Durch dieses Vorgehen wurde der Selektionsbias, der bei Verwerfen des ganzen Fragebogens entstünde, umgangen.

In den zusätzlichen Fragen zur Lebensqualität (M-LQ) wurde die subjektive Einschätzung der Symptome Pollakisurie und Nykturie abgefragt. Bei genauer Angabe der Häufigkeit der Miktionen tagsüber oder nachts wurden für diese beiden Parameter die folgenden Antworten gezählt.

Frage zur Pollakisurie: „Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?“	
angegebene Häufigkeit (pro Tag)	gezählte Antwortmöglichkeit
0 - 3	„überhaupt nicht“
4	„wenig“
5 - 6	„mäßig“
7 oder mehr	„sehr“
Frage zur Nykturie: „Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?“	
angegebene Häufigkeit (pro Nacht)	gezählte Antwortmöglichkeit
0 - 1	„überhaupt nicht“
2	„wenig“
3	„mäßig“
4 oder mehr	„sehr“

Tabelle 5: Auswertung der Fragen zur Pollakisurie und zur Nykturie

3.5.2 Statistik der Fragestellung 1

Die Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm WinSTAT® (Plug-In für Microsoft® Office Excel) vorgenommen. Die Auswahl der statistischen Auswertungsverfahren und die Interpretation der Ergebnisse geschah in Zusammenarbeit mit der statistischen Beratung durch Herrn Prof. Strauch vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg.

Als Einfluss- und Zielgrößen flossen die folgenden Parameter in die statistische Analyse der Fragestellung 1 ein:

Einflussgrößen	Zielgrößen
D1 U intra	D1 U intra
D10 U intra	D10 U intra
D30 U intra	D30 U intra
n Nadeln	D1 U post
n Seeds	D10 U post
PVol	D30 U post

Zur Erklärung der Einfluss- und Zielgrößen siehe Kapitel 3.4.1.

„Intra“ bezeichnet die intraoperative Datengewinnung mittels TRUS, „post“ die postoperative Datengewinnung mittels CT.

Die Anzahl der Nadeln, der Seeds und das Prostatavolumen werden als mögliche Confounder-Faktoren miteinbezogen und werden im Folgenden auch als „mögliche Störgrößen“ bezeichnet.

Es werden sinnvollerweise nicht alle Wertepaare untersucht, sondern nur die folgenden:

- D1 U intra - D1 U post
- D10 U intra - D10 U post
- D30 U intra - D30 U post
- jede einzelne mögliche Störgröße - jede einzelne Zielgröße (18 Wertepaare)

Da nach dem Histogramm der Daten der mögliche Zusammenhang linear ist, wird dieser durch eine lineare Regression untersucht⁶ und der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet. Eine mögliche systematische Abweichung zwischen US- und CT-Dosimetriewerten, wie sie in einigen Studien beschrieben wird^{58,72}, beeinträchtigt das Auffinden eines linearen Zusammenhanges anhand des Korrelationskoeffizienten nicht. Mithilfe von zweiseitigen p-Werten wird die Signifikanz der Ergebnisse geprüft. Das angewendete Signifikanzniveau α beträgt 0,05. Die Nullhypothese der ersten Fragestellung besagt, dass kein Zusammenhang zwischen der Dosimetrie nach US und der Dosimetrie nach CT besteht.

Zur Quantifizierung der Ergebnisse und zur Prüfung auf eine klinische Relevanz werden die 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) der Mittelwerte (MW) berechnet.

3.5.3 Statistik der Fragestellung 2

Auch diese Analysen wurden mit dem Programm WinSTAT® (Plug-In für Microsoft® Office Excel) vorgenommen und es wurde die statistischen Beratung durch Herrn Prof. Strauch in Anspruch genommen.

Die folgenden Einfluss- und Zielgrößen wurden in die statistische Analyse der zweiten Fragestellung einbezogen:

Einflussgrößen	Zielgrößen
D1 U intra	IPSS1
D10 U intra	IPSS-LQ1
D30 U intra	M-LQ1
D1 U post	IPSS2
D10 U post	IPSS-LQ2
D30 U post	M-LQ2
n Nadeln	
n Seeds	
PVol	
Alter	

Zur Erklärung der Einfluss- und Zielgrößen siehe Kapitel 3.4.1 und 3.4.2.

Die Anzahl der Nadeln, der Seeds, das Prostatavolumen und das Patientenalter werden als mögliche Confounder-Faktoren miteinbezogen und werden im Folgenden auch als „mögliche Störgrößen“ bezeichnet.

Der mögliche, nach den Histogrammen lineare Zusammenhang zwischen den Einfluss- und Zielgrößen wird durch einfache lineare Regression mit Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson und durch eine multiple lineare Regression untersucht. Es wird jede einzelne Einflussgröße zu jeder einzelnen Zielgröße in Bezug gesetzt (60 Wertepaare).

Mit der multiplen linearen Regression werden alle Kombinationen von Einflussgrößen zu jeder einzelnen Zielgröße in Bezug gesetzt (6144 Analysen). Es wird dabei eine Analyse im „Direkt“-Modus vorgenommen, bei dem die Kombination der Einflussgrößen festgelegt ist. Für jede Zielgröße wird ein „Gewinner-Modell“ nach dem korrigierten quadrierten Regressionsgrad $R^2(\text{korr})$ und dem p-Wert festgestellt.

Der quadrierte Regressionsgrad R^2 ist das Bestimmtheitsmaß und gibt den Anteil der durch das Modell erklärten Varianz an der Gesamtvarianz der Zielgröße an. Korrigiert wird dieser Wert mit der Anzahl der ins Modell einbezogenen Einflussgrößen. Durch diese Korrektur können mithilfe des $R^2(\text{korr})$ diejenigen Modelle gefunden werden, die eine möglichst gute Beschreibung der Zielgröße bieten und gleichzeitig möglichst wenige Einflussgrößen zur Beschreibung der Zielgröße verwenden.

Die Ergebnisse werden wieder auf ein Signifikanzniveau α von 0,05 getestet, alle angegebenen p-Werte sind zweiseitig. Die Nullhypothese lautet hier, dass die Einflussgrößen keinen Zusammenhang zu den Scorewerten aufweisen.

Zur Quantifizierung der Ergebnisse und zur Prüfung auf eine klinische Relevanz werden wieder die 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte berechnet. Außerdem wird untersucht, ob durch Grenzwerte in der Dosimetrie die zugehörigen Scorewerte günstig beeinflusst werden können (zur genaueren Erklärung des Vorgehens siehe Kapitel 4.2.5).

4. Ergebnisse

4.1. Ergebnisse der Fragestellung 1

4.1.1 Verteilung der Werte der Einfluss- und Zielgrößen

Die Dosimetrieparameter und die möglichen Störgrößen haben in dem Patientenkollektiv der Fragestellung 1 die folgende Werteverteilung:

	Min	MW	Max	SD
D1 U intra (in Gy)	187,27	239,47	329,41	25,19
D10 U intra (in Gy)	179,14	221,99	287,31	18,33
D30 U intra (in Gy)	173,93	211,38	269,42	16,77
D1 U post (in Gy)	180,67	261,54	525,79	60,49
D10 U post (in Gy)	171,94	225,30	321,88	30,98
D30 U post (in Gy)	160,80	206,30	279,34	24,26
n Nadeln	13	19,66	28	2,97
n Seeds	30	56,53	98	11,52
Prostatavolumen (in cm ³)	17,84	41,03	76,80	11,40

Tabelle 6: Verteilung der Einfluss- und Zielgrößen der Fragestellung 1

4.1.2 Ergebnisse der einfachen linearen Regression

Anhand von Histogrammen wurde das Vorliegen einer Normalverteilung bestätigt. Die beiden folgenden Tabellen geben die Korrelationskoeffizienten nach Pearson und die zugehörigen p-Werte wieder:

	D1 U intra	D10 U intra	D30 U intra
D1 U post	0,23 p=0,0050		
D10 U post		0,38 p=1,2180 · 10 ⁻⁶	
D30 U post			0,41 p=1,3146 · 10 ⁻⁷

Tabelle 7: Ergebnisse der einfachen linearen Regression der Dosimetrieparameter in der Fragestellung 1

	n Nadeln	n Seeds	PVol
D1 U intra	-0,06 p=0,4886	-0,05 p=0,5603	0,02 p=0,8255
D10 U intra	-0,08 p=0,3531	-0,06 p=0,4644	0,01 p=0,8827
D30 U intra	-0,08 p=0,3408	-0,07 p=0,3731	-0,02 p=0,8078
D1 U post	0,08 p=0,3068	0,08 p=0,3136	0,02 p=0,85
D10 U post	0,04 p=0,6587	0,12 p=0,1347	0,07 p=0,3903
D30 U post	0,05 p=0,5403	0,15 p=0,0596	0,09 p=0,2737

Tabelle 8: Ergebnisse der einfachen linearen Regression der möglichen Störgrößen in der Fragestellung 1

Bei den 21 durchgeführten Analysen liegen sämtliche Korrelationskoeffizienten unter 0,5, es konnte daher kein starker Zusammenhang festgestellt werden.

Die intra - und postoperativen Werte für D1 U, D10 U und D30 U hängen aber bei p-Werten von $1,3146 \cdot 10^{-7}$ bis 0,0050 trotzdem signifikant zusammen (grün markiert, siehe Tabelle 7).

Die Störgrößen dagegen hängen bei p-Werten von 0,0596 bis 0,8827 für das gegebene Signifikanzniveau von 0,05 nicht signifikant mit den Dosisparametern (D1 U, D10 U, D30 U, jeweils intra- und postoperativ) zusammen (rot markiert, siehe Tabelle 8).

4.1.3 Quantifizierung der Ergebnisse und klinische Relevanz

In der linearen Regression werden Einfluss- und Zielgrößen durch eine lineare Funktion zueinander in Bezug gesetzt. Im Falle der einfachen linearen Regression mit einer einzigen Einflussgröße in jeder Berechnung kann das Ergebnis als zweidimensionaler Graph dargestellt werden. Sowohl vom y-Achsenabschnitt als auch von der Steigung, die die lineare Beziehung beschreiben, können Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall angegeben werden.

In den folgenden Graphiken (siehe Abbildungen 1 bis 3) werden die linearen Funktionen zwischen D_x U intra und D_x U post sowie ihre Konfidenzintervalle (rot hinterlegter Bereich) dargestellt. Der „größte Fall“ bezeichnet dabei eine Gerade, in der sowohl y-Achsenabschnitt als auch Steigung den größten Wert im 95%-Konfidenzintervall annehmen. Zur Orientierung sind auch Minimal-, Mittel- und Maximalwert der Einflussgröße in diesem Patientenkollektiv dargestellt (blaue Geraden).

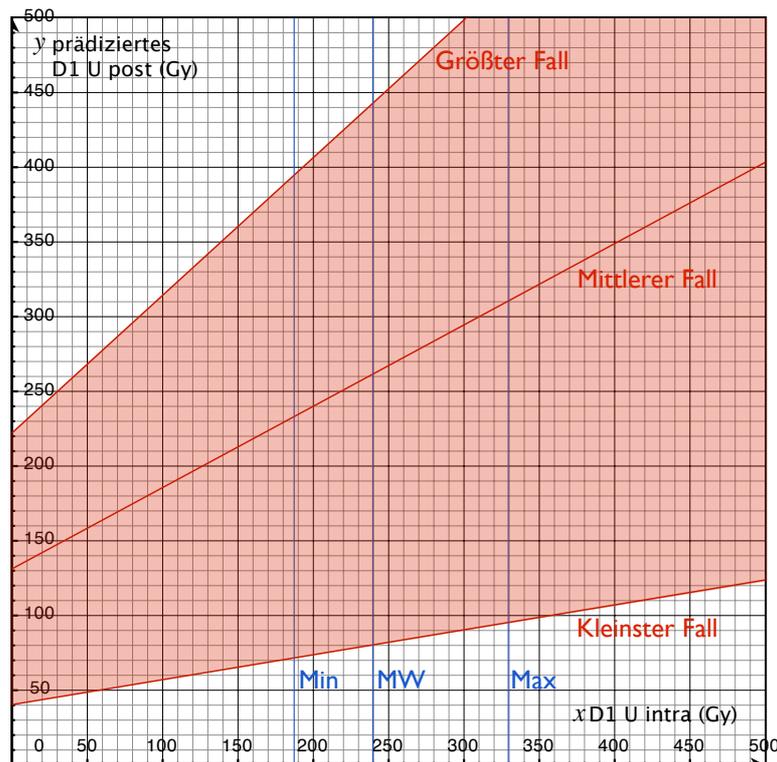


Abbildung 1: Darstellung der einfachen linearen Regression für D1 U intra - D1 U post

Kapitel 4: Ergebnisse

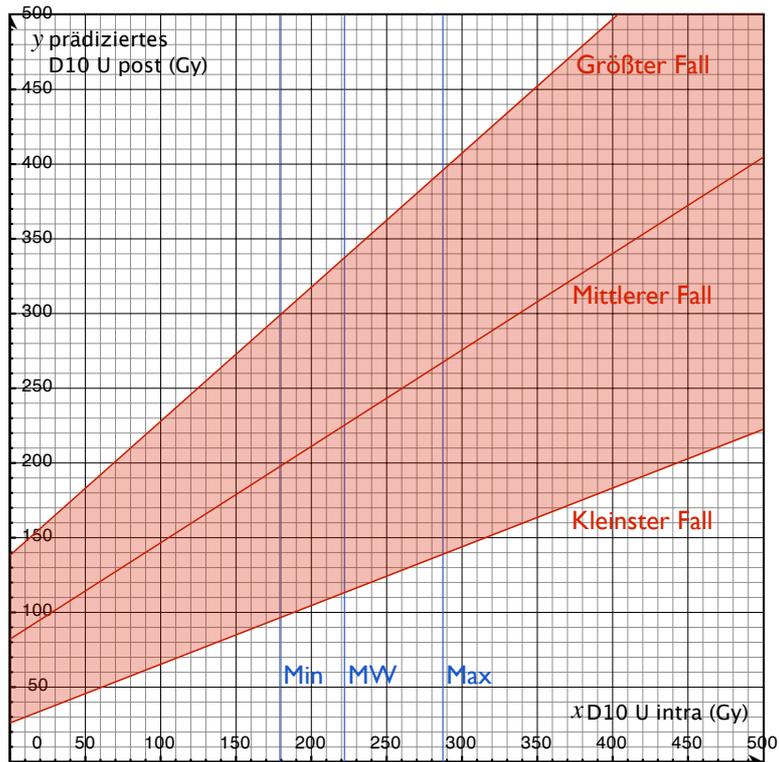


Abbildung 2: Darstellung der einfachen linearen Regression für D10 U intra - D10 U post

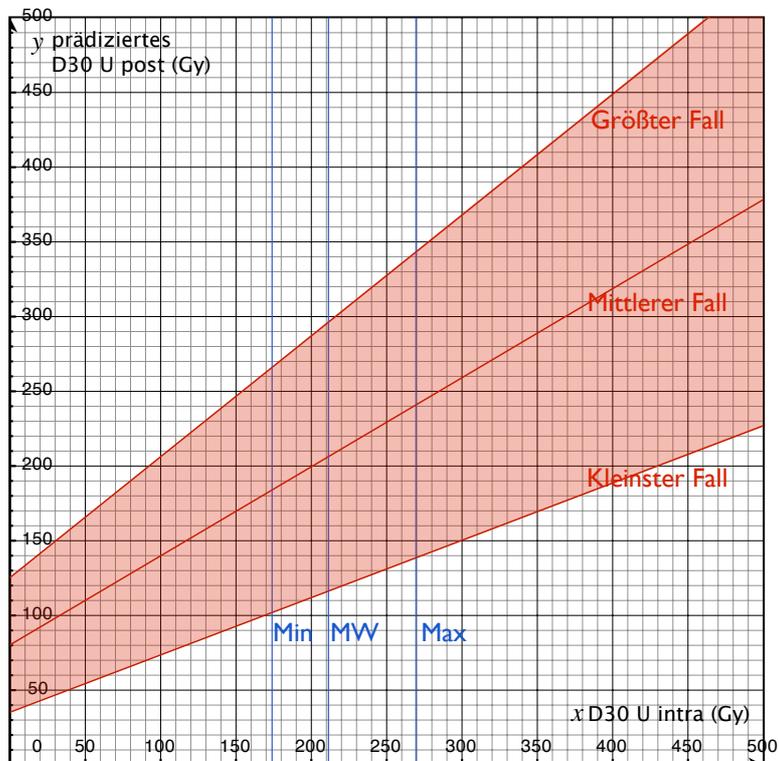


Abbildung 3: Darstellung der einfachen linearen Regression für D30 U intra - D30 U post

Wie aus den Abbildungen 1 bis 3 ersichtlich ist, sind die Konfidenzintervalle der Vorhersage recht groß. Für jeden einzelnen Patienten kann die Dx U post nur sehr ungenau aus der Dx U intra vorhergesagt werden. So wird beispielsweise für eine D30 U intra von 210 Gy mit 95%-iger Sicherheit eine D30 U post von 116 bis 296 Gy vorhergesagt.

In der folgenden Tabelle sind die Standardabweichungen (SD) für die Zielgrößen ohne und mit Modell aufgelistet. „Ohne Modell“ heißt, dass die Standardabweichung alleine auf der Verteilung der Werte der Zielgröße beruht. „Mit Modell“ heißt, dass die Vorhersage der Zielgröße (Dx U post) durch die Einflussgröße (Dx U intra) aus der einfachen linearen Regression zugrunde gelegt wird.

Einflussgröße	Zielgröße	MW von Dx U post (in Gy)	SD von Dx U post ohne Modell (in Gy)	SD von Dx U post mit Modell (in Gy)
D1 U intra	D1 U post	261,54	60,49	58,92
D10 U intra	D10 U post	225,30	30,98	28,63
D30 U intra	D30 U post	206,30	24,26	22,10

Tabelle 9: Änderung der Standardabweichung der CT-Dosimetriewerte durch die Vorhersage mithilfe von US-Dosimetriewerten

95,4% der Werte liegen im Intervall von ± 2 Standardabweichungen (SD) um den vom Modell errechneten Wert. Die folgenden drei Graphiken (siehe Abbildung 4) verdeutlichen diese 95%-Konfidenzintervalle ohne und mit Modell und im Bezug zu den Minimal- und Maximalwerten der Zielgröße.

Kapitel 4: Ergebnisse

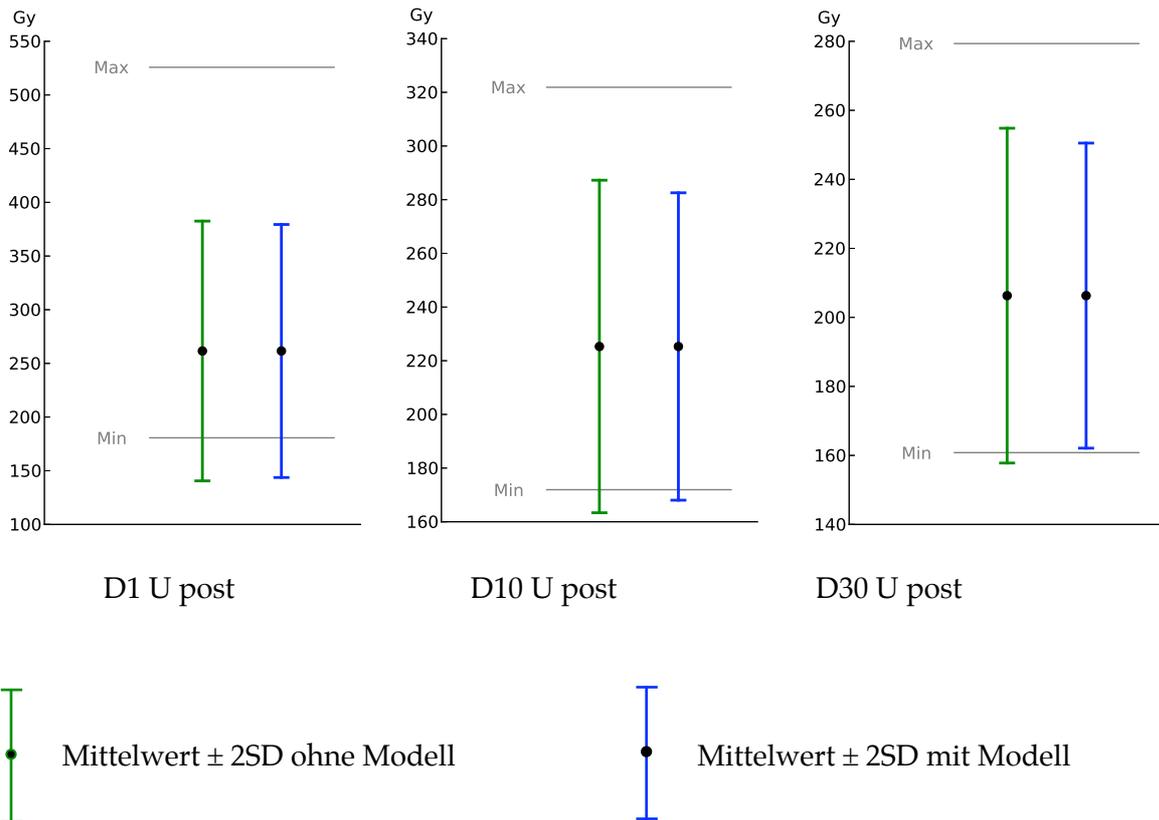


Abbildung 4: Änderung der 95%-Konfidenzintervalle der CT-Dosimetriewerte durch die Vorhersage mithilfe von US-Dosimetriewerten und ihr Bezug zur Spanne der Dosimetriewerte

Anhand der Graphiken wird deutlich, dass die 95%-Konfidenzintervalle im Verhältnis zur Spannbreite der Werte sehr groß sind und durch die Vorhersage durch die Dosiswerte der intraoperativen Dosimetrie nicht deutlich kleiner werden.

Diese großen Konfidenzintervalle stehen für eine ungenaue Vorhersage der postoperativen aus der intraoperativen Dosimetrie: Die D30 U post kann beispielsweise aus der D30 U intra bei der geforderten Sicherheit von 95% nur mit einer Genauigkeit von $\pm 44,20$ Gy ($= 2 * SD$ von D30 U post mit Modell) geschätzt werden. Damit kann für den Patienten keine ausreichende Präzision der Dosisplanung erreicht werden. Eine klinisch ausreichende Genauigkeit der Vorhersage wurde für diese Studie als ± 20 Gy festgelegt. In allen drei Parametern liegt die Schwankung aber deutlich darüber.

Zum besseren Vergleich mit anderen Studien werden die Ergebnisse in der folgenden Tabelle zusätzlich als Differenzen und als Ratios (Verhältniswerte) zwischen US- und CT-Dosimetriewert angegeben.

		Mittelwert	Standardabweichung
Differenz US - CT (in Gy)	D1 U	-22,07	60,03
	D10 U	-3,30	29,36
	D30 U	5,08	23,11
Ratio CT/US	D1 U	1,10	0,25
	D10 U	1,02	0,13
	D30 U	0,98	0,11

Tabelle 10: Differenzen und Verhältniswerte (Ratios) zwischen US- und CT-Dosimetriewerten

4.2 Ergebnisse der Fragestellung 2

4.2.1 Prätherapeutische Miktionssymptome

Um abzuschätzen, welcher Anteil der posttherapeutisch beobachteten Miktionssymptome tatsächlich auf die Seedstherapie zurückzuführen ist, werden hier die prätherapeutisch schon bestehenden Miktionssymptome quantifiziert.

Dazu wurde in dieser Studie erfragt, ob die Patienten vor der Seedsimplantation schon einmal Probleme „mit der Blase oder mit dem Wasserlassen“ hatten. 90 der 107 Patienten (84,11%) gaben an, vor der Seedstherapie keine Miktionssymptome gehabt zu haben.

Die Patienten, die diese Frage nicht verneinten, wurden kontaktiert, um den prätherapeutischen IPSS-Wert zu ermitteln. Die so ermittelten prätherapeutischen IPSS-Werte von 13 Patienten liegen bei 1 bis 31 (MW 15,62, SD 9,50).

4 Patienten haben nicht angekreuzt, keine prätherapeutischen Miktionssymptome gehabt zu haben, konnten jedoch auch nicht zur Ermittlung des prätherapeutischen IPSS-Wertes erreicht werden.

Wenn die prätherapeutischen IPSS-Werte der 90 Patienten, die angaben, keine Miktionssymptome gehabt zu haben, als 0 angenommen werden, ergibt sich die folgende Verteilung in den Interpretationsbereichen der prätherapeutischen IPSS-Werte:

	absolut	relativ zu n_{FS2} (%)
keine Symptome	90	84,11
leichte Symptome	3	2,80
mittelschwere Symptome	5	4,67
schwere Symptome	5	4,67
keine Information	4	3,74

Tabelle 11: Prätherapeutische Symptome anhand der Interpretationsbereiche des prätherapeutischen IPSS des Patientenkollektivs für Fragestellung 2

Abbildung 5 stellt die Veränderung der Häufigkeiten von Miktionssymptomen prätherapeutisch, zu Zeitpunkt 1 und zu Zeitpunkt 2 dar. Hierfür wurden die Ergebnisse aus

Tabelle 11 (ohne die 4 Patienten, für die keine Information über prätherapeutische Symptome vorliegt), Tabelle 13 und Tabelle 14 verwendet.

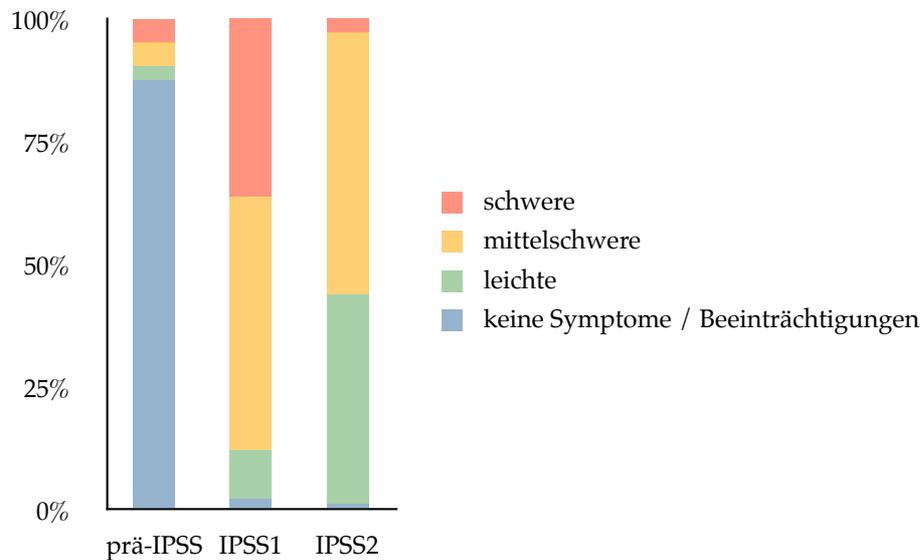


Abbildung 5: Änderung der Miktionssymptome prätherapeutisch, zu Zeitpunkt 1 und zu Zeitpunkt 2 anhand der Verteilung der IPSS-Werte in den Interpretationsbereichen

Wie in Abbildung 5 zu ersehen ist, liegen schon vor der Seedstherapie bei einem kleinen Anteil der Patienten leichte, mittelschwere und schwere Symptome vor. Der Großteil der zum Zeitpunkt 1 beobachteten Symptome, insbesondere der mittelschweren und schweren, ist jedoch neu aufgetreten und kann daher auf die Seedstherapie zurückzuführen sein. Die beobachteten schweren Symptome gehen zum Zeitpunkt 2 wieder deutlich zurück und fallen unter den Ausgangswert der prätherapeutisch gemessenen schweren Symptome. Der Anteil der leichten und mittleren Symptome ist zum Zeitpunkt 2 deutlich erhöht im Vergleich zum Ausgangswert (prä-IPSS). Hier ist zu bedenken, dass in diesem Zeitraum von 2 Jahren auch das Alter der Patienten als Störgröße auf die Häufigkeit von Miktionssymptomen wirkt (vgl. auch Kapitel 5.2.3.4).

4.2.2 Verteilung der Werte der Einfluss- und Zielgrößen

Die Einfluss- und Zielgrößen haben im Patientenkollektiv der Fragestellung 2 die folgende Werteverteilung:

	Min	MW	Max	SD
D1 U intra (in Gy)	187,27	237,28	319,08	22,90
D10 U intra (in Gy)	179,14	220,50	287,31	18,06
D30 U intra (in Gy)	173,93	209,95	269,42	16,71
D1 U post (in Gy)	180,67	256,50	490,00	51,58
D10 U post (in Gy)	174,46	223,91	321,88	30,46
D30 U post (in Gy)	160,80	206,57	279,34	24,31
n Nadeln	13	19,58	28	3,00
n Seeds	33	56,83	98	12,38
PVol (in cm ³)	18,96	40,86	76,80	11,77
Alter (in Jahren)	45,46	67,98	82,26	7,20
IPSS1	0	16,38	35	8,05
IPSS-LQ1	0	2,94	5	1,41
M-LQ1	8	20,01	32	5,54
IPSS2	0	8,88	26	5,19
IPSS-LQ2	0	1,68	5	1,15
M-LQ2	8	15,13	32	4,62

Tabelle 12: Verteilung der Einfluss- und Zielgrößen der Fragestellung 2

Innerhalb des Patientenkollektives der Fragestellung 2 ergeben sich die in den Tabellen 13 und 14 dargestellten nach Interpretationsbereichen eingeteilten Ergebnisse. Die Angabe „relativ“ bezieht sich jeweils auf die Gesamtzahl der in die Bewertung dieses Scores eingegangenen Patientendatensätze.

	IPSS1		IPSS-LQ1		M-LQ1	
	absolut	relativ (%)	absolut	relativ (%)	absolut	relativ (%)
keine Symptome/ Beeinträchtigungen	2	2,02	4	4,04	1	0,98
leichte Symptome/ Beeinträchtigungen	10	10,10	16	16,16	10	9,80
mittelschwere Symptome/ Beeinträchtigungen	51	51,52	41	41,41	61	59,80
schwere Symptome/ Beeinträchtigungen	36	36,36	38	38,38	30	29,41

Tabelle 13: Verteilung der Score-Ergebnisse zum Zeitpunkt 1, geordnet nach Interpretationsbereichen

	IPSS2		IPSS-LQ2		M-LQ2	
	absolut	relativ (%)	absolut	relativ (%)	absolut	relativ (%)
keine Symptome/ Beeinträchtigungen	1	0,95	11	10,38	6	5,66
leichte Symptome/ Beeinträchtigungen	45	42,86	45	42,45	40	37,74
mittelschwere Symptome/ Beeinträchtigungen	56	53,33	42	39,62	54	50,94
schwere Symptome/ Beeinträchtigungen	3	2,86	8	7,55	6	5,66

Tabelle 14: Verteilung der Score-Ergebnisse zum Zeitpunkt 2, geordnet nach Interpretationsbereichen

Die Veränderung zwischen den Zeitpunkten 1 und 2 kann für die drei Scores folgendermaßen dargestellt werden:

Kapitel 4: Ergebnisse

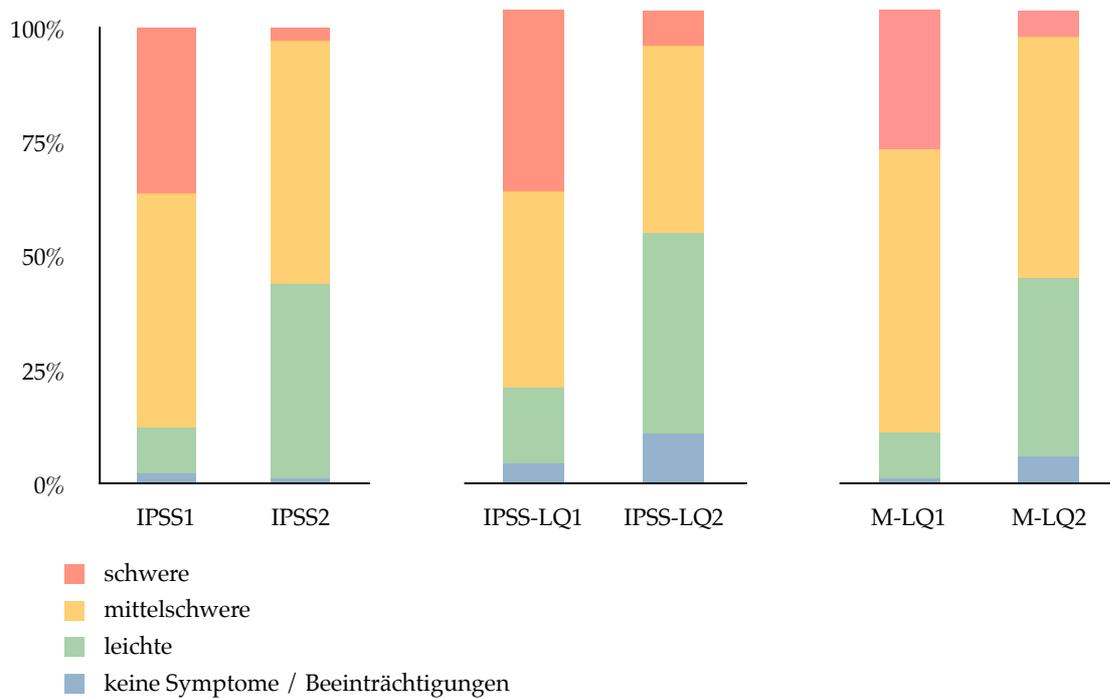


Abbildung 6: Änderung der Verteilung der Score-Ergebnisse (IPSS, IPSS-LQ, M-LQ) zwischen Zeitpunkt 1 und Zeitpunkt 2

4.2.3 Ergebnisse der einfachen linearen Regression

Anhand von Histogrammen wurde das Vorliegen einer Normalverteilung bestätigt. In den folgenden beiden Tabelle werden die Pearson-Korrelationskoeffizienten und die zugehörigen p-Werte dargestellt.

	IPSS1	IPSS-LQ1	M-LQ1
D1 U intra	0,03 p= 0,7680	-0,03 p= 0,7648	-0,01 p= 0,9084
D10 U intra	-0,00 p= 0,9614	-0,09 p= 0,3712	-0,02 p= 0,8704
D30 U intra	0,01 p= 0,8863	-0,11 p= 0,2817	0,028 p= 0,7773
D1 U post	-0,06 p= 0,5766	-0,04 p= 0,6910	0,073 p= 0,4679
D10 U post	-0,09 p= 0,3910	-0,14 p= 0,1819	-0,03 p= 0,7541

Kapitel 4: Ergebnisse

	IPSS1	IPSS-LQ1	M-LQ1
D30 U post	-0,08 p= 0,4368	-0,18 p= 0,0750	-0,04 p= 0,6861
n Nadeln	0,22 p=0,0326	0,12 p= 0,2438	0,14 p= 0,1673
n Seeds	0,12 p= 0,2320	0,09 p= 0,3741	0,10 p= 0,3227
PVol	0,14 p= 0,1570	0,16 p= 0,1031	0,09 p= 0,3489
Alter	-0,06 p= 0,5639	-0,05 p= 0,5979	-0,03 p= 0,7341

Tabelle 15: Ergebnisse der einfachen linearen Regression der Score-Ergebnisse zum Zeitpunkt 1 in der Fragestellung 2

	IPSS2	IPSS-LQ2	M-LQ2
D1 U intra	0,22 p=0,0257	0,26 p=0,0067	0,04 p= 0,6869
D10 U intra	0,13 p= 0,1840	0,07 p= 0,4602	0,01 p= 0,9329
D30 U intra	0,14 p= 0,1508	0,03 p= 0,7387	0,05 p= 0,6341
D1 U post	0,02 p= 0,8475	0,03 p= 0,7833	0,02 p= 0,8461
D10 U post	0,04 p= 0,6578	-0,03 p= 0,7808	0,00 p= 0,9937
D30 U post	0,05 p= 0,6473	-0,07 p= 0,5005	-0,00 p= 0,9874
n Nadeln	0,13 p= 0,1846	0,04 p= 0,6609	0,21 p=0,0286
n Seeds	0,06 p= 0,5702	0,08 p= 0,3920	0,21 p=0,0332
PVol	0,08 p= 0,4166	0,15 p= 0,1352	0,19 p=0,0516
Alter	0,07 p= 0,46197	0,06 p= 0,5550	0,15 p= 0,1306

Tabelle 16: Ergebnisse der einfachen linearen Regression der Score-Ergebnisse zum Zeitpunkt 2 in der Fragestellung 2

Bei den durchgeführten Analysen liegen sämtliche Korrelationskoeffizienten unter 0,5. Das bedeutet, dass kein starker Zusammenhang festgestellt werden kann (siehe Tabellen 15 und 16).

Die fünf grün markierten Paare von Einfluss- und Zielgröße hängen bei einem p-Wert von unter 0,05 (Spanne 0,0067 bis 0,0332) jedoch trotzdem signifikant zusammen. Die Korrelationskoeffizienten liegen hier bei 0,21 bis 0,26.

Die 55 rot markierten Paare von Einfluss- und Zielgröße weisen p-Werte von über 0,05 (Spanne 0,0516 bis 0,9937) auf, so dass hier kein signifikanter Zusammenhang gezeigt wird. Die Korrelationskoeffizienten liegen bei 0,00 bis 0,19.

4.2.4 Ergebnisse der multiplen linearen Regression

Für jede Zielgröße, d.h. für jeden Score, wurde aus den 6144 Analysen ein „Gewinner-Modell“ bestimmt. Zur Auswahl der „Gewinner-Modelle“ wurde für jede Zielgröße aus den Überschneidungen der 10 besten Modelle nach dem p-Wert mit den 10 besten Modellen nach dem $R^2(\text{korr})$ dasjenige Modell herausgesucht, das innerhalb dieser Vorauswahl den besten p-Wert aufwies. Die folgende Tabelle stellt für die verschiedenen Scores die „Gewinner-Modelle“, die die nach den oben genannten Kriterien besten Kombinationen an Einflussgrößen umfassen, sowie deren p-Werte und $R^2(\text{korr})$, dar.

Einflussgrößen	Zielgröße	$R^2(\text{korr})$	p-Wert
n Nadeln	IPSS1	0,05	0,0326
D10 U post, D30 U post, PVol	IPSS-LQ1	0,09	0,0358
D10 U intra, D30 U intra, D1 U post, D 30 U post, n Nadeln	M-LQ1	0,08	0,1461
D1 U intra, D10 U intra, D30 U intra	IPSS2	0,09	0,0177
D1 U intra, D10 U intra, PVol	IPSS-LQ2	0,19	0,0001
D1 U intra, D10 U intra, D30 U intra, n Seeds	M-LQ2	0,10	0,0340

Tabelle 17: Gewinner-Modelle der multiplen linearen Regression in der Fragestellung 2

4.2.5 Quantifizierung der Ergebnisse und klinische Relevanz

In der folgenden Tabelle sind die Standardabweichungen (SD) für die Zielgrößen ohne und mit Modell aufgelistet. „Ohne Modell“ heißt, dass die Standardabweichungen alleine auf der Verteilung der Werte der Zielgröße beruhen. „Mit Modell“ heißt, dass die Vorhersage der Zielgröße durch das Gewinner-Modell (der multiplen linearen Regression) zugrunde gelegt wird.

	Mittelwert	SD ohne Modell	SD im Gewinner-Modell
IPSS1	16,38	8,05	7,86
IPSS-LQ1	2,94	1,41	1,34
M-LQ1	20,01	5,54	5,32
IPSS2	8,88	5,19	4,94
IPSS-LQ2	1,68	1,15	1,04
M-LQ2	15,13	4,62	4,39

Tabelle 18: Änderung der Standardabweichung der Score-Ergebnisse durch die Vorhersage mithilfe der Gewinner-Modelle

95,4% der Werte liegen im Intervall von ± 2 Standardabweichungen (SD) um den vom Modell errechneten Wert. Die folgenden Graphiken (siehe Abbildung 7) verdeutlichen diese 95%-Konfidenzintervalle (95%-KI) ohne und mit Modell und im Bezug zu den Minimal- und Maximalwerten und den Interpretationsbereichen der Zielgröße.

Kapitel 4: Ergebnisse

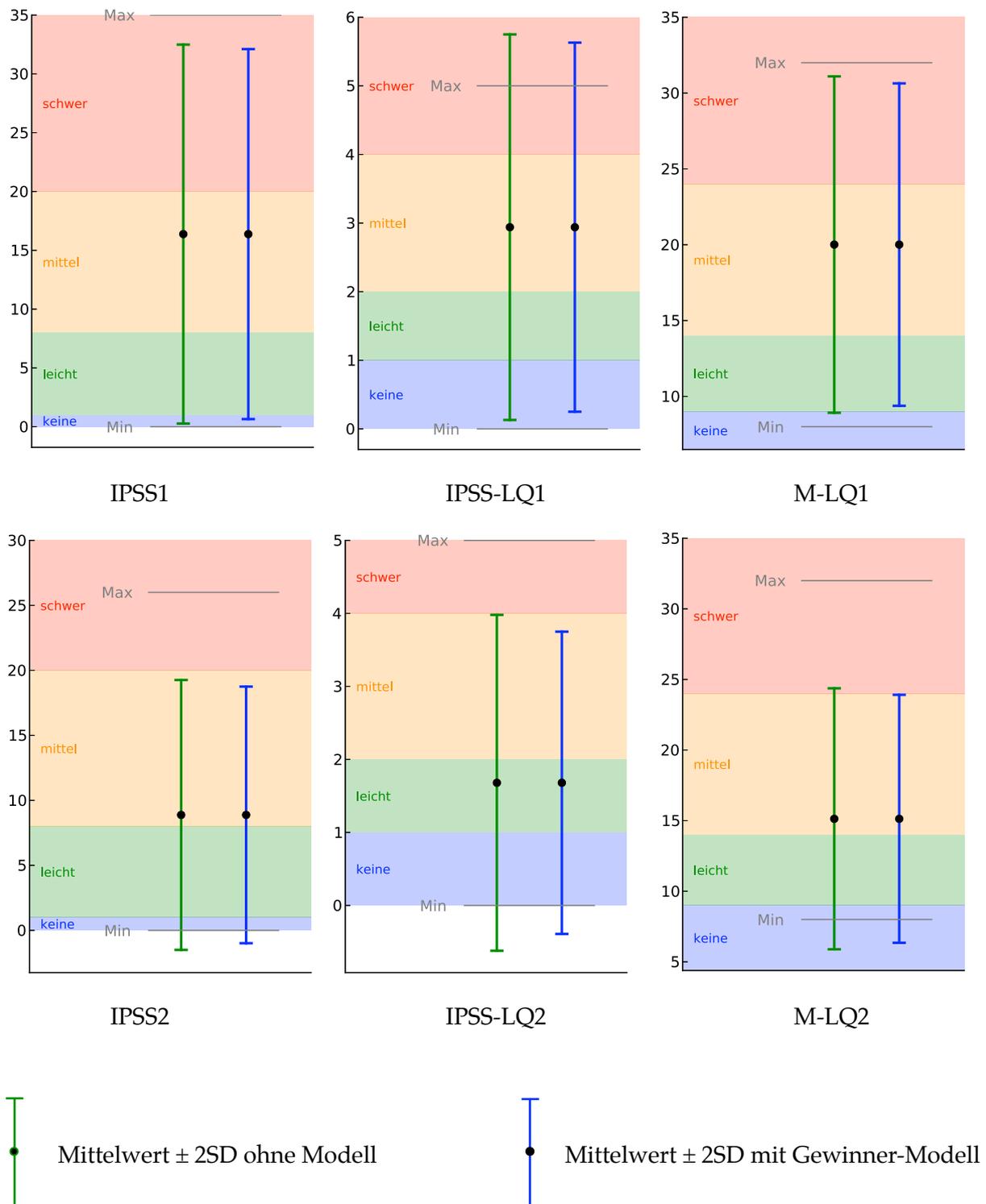


Abbildung 7: Änderung der 95%-Konfidenzintervalle der Score-Ergebnisse durch die Vorhersage mithilfe der Gewinner-Modelle und ihr Bezug zur Spanne der Score-Ergebnisse

Auch hier sind die 95%-Konfidenzintervalle im Verhältnis zur Spannbreite der Werte sehr groß und werden durch die Vorhersage durch die Dosiswerte nicht deutlich kleiner.

Diese großen Konfidenzintervalle stehen für eine ungenaue Vorhersage aller untersuchten Nebenwirkungs-Scores durch die dosimetrischen Daten.

Der IPSS-Wert eines Patienten 2 Jahre nach der Seedsimplantation (IPSS2) beispielsweise kann durch die beste Kombination von Einflussgrößen (in diesem Fall D1 U intra, D10 U intra, D30 U intra) bei der geforderten Sicherheit von 95% nur mit einer Genauigkeit von $\pm 9,87$ Score-Punkten (= $2 * SD$ im Gewinner-Modell für den IPSS2) geschätzt werden. Das Zielergebnis „keine oder leichte Symptome“ entspricht aber einem IPSS-Wert von 0 bis 7 Punkten und hat damit eine Wertebreite von nur 8 Punkten. Die Vorhersage des IPSS-Wertes ist damit so ungenau, dass nur bei sehr extremen Konstellationen von Einflussgrößen mit 95%-iger Sicherheit ein IPSS-Wert bis 7 erwartet werden darf.

Ob eine solche extreme Einschränkung der Einflussgrößen praktikabel ist, wird im Folgenden untersucht.

Um eine mögliche klinische Konsequenz ziehen zu können, werden die Ergebnisse hier auf Grenzwerte in den Einflussgrößen untersucht, bei deren Einhaltung möglichst niedrige Scores erreicht werden. Dazu wird das Patientenkollektiv schrittweise (bei den Dosisparametern in 10er-Schritten, bei n Seeds, PVol und Alter in 5er-Schritten und bei n Nadeln in 1er-Schritten) beschnitten, so dass in einer Einflussgröße nur noch Werte bis zu einem bestimmten Grenzwert im Datensatz vorhanden sind. Es werden die kleinsten Grenzwerte gewählt, für die die Daten von noch mindestens 30 Patienten in die Bewertung einfließen. In den folgenden Tabellen werden die Nebenwirkungs-Scores bei verschiedenen Grenzwerten im Gegensatz zu den Scores ohne Grenzwerte dargestellt.

IPSS1	MW	SD	Min	Max	Interpretationsbereiche		
					MW	MW-2SD	MW+2SD
ohne Grenzwerte	16,38	8,05	0	35	mittel	keine	schwer
D1 U intra < 230 Gy	14,67	8,41	0	31	mittel	keine	schwer
D10 intra U < 220 Gy	16,32	8,81	0	35	mittel	keine	schwer
D 30 intra U < 210 Gy	16,44	8,67	0	35	mittel	keine	schwer
D1 U post < 230 Gy	16,89	7,16	4	29	mittel	leicht	schwer
D10 U post < 210 Gy	18,44	6,85	5	31	mittel	leicht	schwer
D30 U post < 200 Gy	17,08	7,63	0	31	mittel	leicht	schwer
n Nadeln < 19	14,14	7,60	0	30	mittel	keine	schwer
n Seeds < 60	15,25	7,89	0	31	mittel	keine	schwer
PVol < 35 cm ³	15,47	8,06	0	31	mittel	keine	schwer
Alter < 65 Jahre	16,44	8,16	0	31	mittel	keine	schwer

Tabelle 19: Veränderungen in der Verteilung der Ergebnisse des IPSS1 durch das Einführen von Grenzwerten

IPSS-LQ1	MW	SD	Min	Max	Interpretationsbereiche		
					MW	MW-2SD	MW+2SD
ohne Grenzwerte	2,94	1,41	0	5	mittel	keine	schwer
D1 U intra < 230 Gy	2,82	1,54	0	5	mittel	keine	schwer
D10 intra U < 220 Gy	2,94	1,49	0	5	mittel	keine	schwer
D 30 intra U < 210 Gy	3,06	1,46	0	5	mittel	keine	schwer
D1 U post < 230 Gy	2,97	1,38	1	5	mittel	keine	schwer
D10 U post < 210 Gy	3,28	1,19	1	5	mittel	leicht	schwer
D30 U post < 200 Gy	3,20	1,32	0	5	mittel	leicht	schwer
n Nadeln < 19	2,58	1,54	0	5	mittel	keine	schwer
n Seeds < 60	2,76	1,49	0	5	mittel	keine	schwer
PVol < 35 cm ³	2,62	1,42	0	5	mittel	keine	schwer
Alter < 65 Jahre	3,03	1,34	0	5	mittel	keine	schwer

Tabelle 20: Veränderungen in der Verteilung der Ergebnisse des IPSS-LQ1 durch das Einführen von Grenzwerten

M-LQ1	MW	SD	Min	Max	Interpretationsbereiche		
					MW	MW-2SD	MW+2SD
ohne Grenzwerte	20,01	5,54	8	32	mittel	leicht	schwer
D1 U intra < 230 Gy	19,03	5,84	8	30	mittel	keine	schwer
D10 intra U < 220 Gy	20,21	6,14	8	32	mittel	keine	schwer
D 30 intra U < 210 Gy	20,08	6,12	8	32	mittel	keine	schwer
D1 U post < 230 Gy	19,25	5,00	9	29	mittel	leicht	schwer
D10 U post < 210 Gy	20,57	5,27	9	30	mittel	leicht	schwer
D30 U post < 200 Gy	20,03	5,74	8	32	mittel	leicht	schwer
n Nadeln < 19	19,46	5,41	8	29	mittel	leicht	schwer
n Seeds < 60	19,29	5,52	8	32	mittel	keine	schwer
PVol < 35 cm ³	19,50	5,69	8	29	mittel	keine	schwer
Alter < 65 Jahre	20,39	5,99	11	32	mittel	keine	schwer

Tabelle 21: Veränderungen in der Verteilung der Ergebnisse des M-LQ1 durch das Einführen von Grenzwerten

IPSS2	MW	SD	Min	Max	Interpretationsbereiche		
					MW	MW-2SD	MW+2SD
ohne Grenzwerte	8,88	5,19	0	26	mittel	keine	mittel
D1 U intra < 230 Gy	7,61	5,01	0	19	mittel	keine	mittel
D10 intra U < 220 Gy	8,47	5,23	0	24	mittel	keine	mittel
D 30 intra U < 210 Gy	8,83	5,21	0	24	mittel	keine	mittel
D1 U post < 230 Gy	9,75	4,89	2	25	mittel	keine	schwer
D10 U post < 210 Gy	9,35	5,03	2	25	mittel	keine	mittel
D30 U post < 200 Gy	9,10	5,44	0	25	mittel	keine	schwer
n Nadeln < 19	8,11	4,42	0	18	mittel	keine	mittel
n Seeds < 60	8,53	4,78	0	24	mittel	keine	mittel
PVol < 35 cm ³	8,45	5,35	0	25	mittel	keine	mittel
Alter < 65 Jahre	8,21	4,74	1	24	mittel	keine	mittel

Tabelle 22: Veränderungen in der Verteilung der Ergebnisse des IPSS2 durch das Einführen von Grenzwerten

IPSS-LQ2	MW	SD	Min	Max	Interpretationsbereiche		
					MW	MW-2SD	MW+2SD
ohne Grenzwerte	1,68	1,15	0	5	mittel	keine	schwer
D1 U intra < 230 Gy	1,37	0,92	0	3	leicht	keine	mittel
D10 intra U < 220 Gy	1,59	1,06	0	4	mittel	keine	schwer
D 30 intra U < 210 Gy	1,70	1,16	0	5	mittel	keine	schwer
D1 U post < 230 Gy	1,69	0,98	0	4	mittel	keine	schwer
D10 U post < 210 Gy	1,70	0,91	0	4	mittel	keine	schwer
D30 U post < 200 Gy	1,73	1,10	0	5	mittel	keine	schwer
n Nadeln < 19	1,54	1,17	0	5	mittel	keine	schwer
n Seeds < 60	1,63	1,19	0	5	mittel	keine	schwer
PVol < 35 cm ³	1,45	1,01	0	4	leicht	keine	mittel
Alter < 65 Jahre	1,59	1,04	0	5	mittel	keine	mittel

Tabelle 23: Veränderungen in der Verteilung der Ergebnisse des IPSS-LQ2 durch das Einführen von Grenzwerten

M-LQ2	MW	SD	Min	Max	Interpretationsbereiche		
					MW	MW-2SD	MW+2SD
ohne Grenzwerte	15,13	4,62	8	32	mittel	keine	schwer
D1 U intra < 230 Gy	14,47	4,81	8	26	mittel	keine	schwer
D10 intra U < 220 Gy	15,07	5,13	8	32	mittel	keine	schwer
D 30 intra U < 210 Gy	15,18	5,11	8	32	mittel	keine	schwer
D1 U post < 230 Gy	15,02	4,82	8	26	mittel	keine	schwer
D10 U post < 210 Gy	15,42	4,93	8	26	mittel	keine	schwer
D30 U post < 200 Gy	15,15	4,92	8	26	mittel	keine	schwer
n Nadeln < 19	14,33	4,28	8	24	mittel	keine	mittel
n Seeds < 60	14,27	3,84	8	24	mittel	keine	mittel
PVol < 35 cm ³	14,92	4,72	8	26	mittel	keine	schwer
Alter < 65 Jahre	14,32	3,98	8	24	mittel	keine	mittel

Tabelle 24: Veränderungen in der Verteilung der Ergebnisse des M-LQ2 durch das Einführen von Grenzwerten

Kapitel 4: Ergebnisse

Die Werte der Scores können durch eine starke Einschränkung des Patientenkollektives oftmals verbessert werden (grüne Markierung). Allerdings beträgt die Verbesserung des Mittelwertes durch Anwendung von Grenzwerten für den IPSS / IPSS-LQ / M-LQ zum Zeitpunkt 1 höchstens 2,25 / 0,36 / 0,98 Punkte, zum Zeitpunkt 2 höchstens 1,27 / 0,31 / 0,86 Punkte. Den besten Einfluss auf den Mittelwert hat dabei für den IPSS1 und den IPSS-LQ1 eine Beschränkung der Anzahl der Nadeln auf < 19 , für den M-LQ2 eine Beschränkung der Anzahl der Seeds auf < 60 , für die übrigen Fragebögen eine Beschränkung der D1 U intra auf $< 230\text{Gy}$.

Ein guter Grenzwert, der klinisch angewendet werden könnte, müsste in möglichst allen Scores deutliche Verbesserungen in den Mittelwerten und den Maximalwerten erzielen und auch die Konfidenzintervalle in einen besseren Interpretationsbereich verschieben. Wenn beispielsweise ohne Grenzwerte Scorewerte im Interpretationsbereich „mittelschwere Symptome“ erwartet werden, sollen durch die Anwendung der Grenzwerte die erwarteten Scorewerte im Bereich der „leichten Symptome“ liegen.

Diesen Kriterien genügt in dieser Analyse keiner der untersuchten Grenzwerte. Folgende Grenzwerte haben jedoch zumindest einige der gewünschten Effekte:

D1 U intra $< 230\text{ Gy}$, n Nadeln < 19 , n Seeds < 60 , PVol $< 35\text{ cm}^3$.

Diese Grenzwerte können in weiteren Studien genauer untersucht werden, um durch eine größere Patientenzahl möglicherweise die Wertigkeit als anwendbaren Grenzwert zu belegen.

5. Diskussion

5.1 Diskussion zur Fragestellung 1

5.1.1 Interpretation der Ergebnisse

Eine zuverlässige Vorhersage der CT-Dosimetrie durch die intraoperative US-Dosimetrie könnte durch die Einsparung der CT-Untersuchung zu einer geringeren Strahlenbelastung des Patienten und einer Reduktion von finanziellem und personellem Aufwand führen.

In der Analyse des Zusammenhanges zwischen der intraoperativen und der postoperativen Dosimetrie ergibt die einfache lineare Regression für die Parameter D1 U, D10 U und D30 U einen geringen Zusammenhang¹³ (Korrelationskoeffizienten zwischen 0,23 und 0,41), jedoch mit hoher statistischer Signifikanz (p-Werte zwischen $1,3146 \cdot 10^{-7}$ und 0,0050).

Zwischen den als mögliche Störgrößen einbezogenen Parametern n Nadeln, n Seeds und Prostatavolumen und den Dosisparametern D1 U, D10 U, D30 U (jeweils TRUS- und CT-basiert) besteht dagegen kein signifikanter Zusammenhang (Korrelationskoeffizienten zwischen 0,01 und 0,15 und p-Werte zwischen 0,0596 und 0,8827).

Obwohl die Dosisparameter D1 U, D10 U und D30 U aus der TRUS-Dosimetrie grundsätzlich dieselben Größen angeben wie die entsprechenden Parameter aus der CT-Dosimetrie, geben die Korrelationskoeffizienten nur einen geringen Zusammenhang an. Dies kann auf Unterschiede in der Erfassung der Bildgebungsdaten zurückzuführen sein:

1. Durch den Reiz der eingeführten Nadeln bildet sich in der Prostata ein Ödem, das die Größe der Prostata und der Urethra verändert. Dies wirkt sich auch auf die Dosimetrie aus³². Dieses Ödem ist direkt postoperativ am stärksten und klingt dann allmählich ab^{77,78}. Um den Einfluss des Ödems möglichst klein zu halten, wird die CT daher oft, so auch in dieser Studie, erst am 30. postoperativen Tag angefertigt.
2. In der CT können die Weichteilgrenzen nicht so präzise erfasst werden wie durch die Ultraschall-Untersuchung^{58,32}. Daher unterscheiden sich die Konturen und damit die Volumina der Organe in CT-Daten von denen in US-Daten. So wird das Prostatavolumen im

Allgemeinen im kleiner gemessen als in der CT. Welche Messung der Realität entspricht, ist aber unbekannt.⁵⁸.

3. Weitere Unterschiede zwischen der Erfassung der TRUS- und derjenigen der CT-Daten sind die Lagerung des Patienten und die Anästhesie. Bei der intraoperativen TRUS liegt der Patient in Vollnarkose, daher muskelrelaxiert, in der Steinschnittlage. Während der CT ist er hingegen wach und liegt in flacher Rückenlage. Die Lageänderungen der Beine und des Beckens, sowie die Relaxation des Beckenbodens können zu einer Verformung der Prostata und des umliegenden Gewebes führen⁵⁸.

4. Des weiteren verformt die intrarektale Ultraschallsonde des TRUS Rektum und Prostata, wodurch die Dosisberechnung verändert werden kann^{58,32}.

Hätten die genannten Unterschiede in der Bildgebung bei jedem Patienten den genau gleichen Einfluss auf die Dosimetrie, würden sie die Berechnung eines Zusammenhanges anhand des Korrelationskoeffizienten nicht beeinflussen. Da aber anzunehmen ist, dass der Einfluss der genannten Störgrößen nicht immer exakt gleich ist, können sie dazu geführt haben, dass durch den Korrelationskoeffizienten kein großer Zusammenhang festgestellt wurde.

Unabhängig von der Bildgebung können unterschiedliche Werte in der Dosimetrie auch durch eine Lageänderung der Seeds^{58,32} zwischen den Messzeitpunkten entstehen.

Zu bedenken ist auch, dass der Pearson-Korrelationskoeffizient nur lineare Zusammenhänge aufdeckt, nicht aber z.B. quadratische oder exponentielle Zusammenhänge.

Mit welcher Genauigkeit die TRUS-Dosimetrie die CT-Dosimetrie vorhersagen können muss, um praktische Konsequenzen zu haben, ist nicht allgemein gültig festgelegt. In dieser Studie wird eine Genauigkeit der Vorhersage anhand der 95%-Konfidenzintervalle gefordert, um für einzelne Patienten Aussagen treffen zu können: Die Konfidenzintervalle der D1 U, d10 U und D30 U sollten höchstens ± 20 Gy betragen.

Die in dieser Studie errechneten 95%-Konfidenzintervalle der CT-Dosimetriewerte sind im Verhältnis zu ihrer Spannbreite jedoch sehr groß und werden auch durch die Modellierung durch die US-Dosimetriewerte nicht deutlich kleiner. Das 95%-Konfidenzintervall für die D1 U beträgt $\pm 117,84$ Gy, für die D10 U $\pm 57,26$ Gy und für die D30 U $\pm 44,20$ Gy. Die erreichte Genauigkeit der Vorhersage liegt also deutlich unter der für eine praktische Konsequenz geforderten Genauigkeit. Bezüglich der untersuchten Dosisparameter der Urethra kann also kein Abweichen vom Goldstandard der CT-Dosimetrie am 30. postoperativen Tag empfohlen werden.

5.1.2 Bezug zur Literatur

In anderen Studien wird der Zusammenhang zwischen verschiedenen Parametern der US- und der CT-basierten Dosimetrie teils als gut oder zufriedenstellend^{15,14,76,5}, teils als gering^{58,32,34,61,33} bewertet.

Bei Chauveinc et al.¹⁴ liegt das mittlere Verhältnis zwischen CT-basierter und US-basierter Dosimetrie für die D90 P (D90 der Prostata) bei 1,0 und für die V100 P (Prozentsatz des Volumens der Prostata, das mit mindestens 100% der Plandosis bestrahlt wird) bei 0,98. Die mittlere Differenz zwischen der US- und den CT-Dosimetriewerten der V100 P betrage für 89% der Patienten unter 5%. Diese Übereinstimmung zwischen der US- und der CT-Dosimetrie wird als zumutbar interpretiert. Da kein Blasenkatheter gelegt wurde, konnte keine CT-Dosimetrie der Urethra durchgeführt werden.

Die mittleren Differenzen für die D90 P und die D30 U liegen bei Stone et al.⁷⁶ bei 3,4% und 18% der Plandosis. Diese Differenzen werden als gering interpretiert. Die Patienten wurden mit Palladium-103-Seeds und teilweise mit zusätzlicher externer Bestrahlung behandelt. Die CT fand wie in dieser Studie einen Monat nach der Implantation der Seeds statt.

Bei Nag et al.⁵⁸ unterschätzt dagegen die US-Dosimetrie die CT-Dosimetrie in signifikantem Ausmaß. Die relative mittlere Differenz zwischen der US- und der CT-Dosimetrie betrage für die D100 P 38%, für die D90 P 16% und für die V100 P 10%. Für die Urethraparameter V100 U, V150 U und V200 U liegen die mittleren Differenzen zwischen US- und CT-Dosimetrie bei -2% bis 4%.

Auch Jacobs et al.³⁴ stellt signifikante Unterschiede in den beiden Dosisberechnungen fest. Für die D90 P haben 51,9% der Patienten eine über 10-prozentige Differenz und für die V100 P haben 86,5% der Patienten eine ca. 10-prozentige Differenz zwischen US- und CT-Dosimetrie.

Ishiyama et al.³³ berechnen zwar geringe Differenzen in den volumenbezogenen Parametern des Rektums (z.B. V100 R), merken aber an, dass diese geringen Differenzen große Auswirkungen auf die Dosis haben können. Ein Differenz von 0,05cm³ entspräche in etwa einer Differenz von 10 Gy. Die CT- und US-Dosimetrie werden als schlecht direkt

vergleichbar angesehen und es wird daher gefordert, den Grad der Verschiedenheit zu untersuchen, um die CT- und US- Daten zueinander in Bezug setzen zu können. Bei Ishiyama et al. fand die TRUS-Dosimetrie bei einem Teil der Patienten 4 Wochen vor der Seedsimplantation und bei einem Teil der Patienten direkt präoperativ beim schon anästhesierten Patienten statt. Die postoperative Dosimetrie mittels CT wurde sowohl am ersten als auch am 30. postoperativen Tag durchgeführt. Die Werte der CT-Dosimetrie des ersten postoperativen Tages waren signifikant größer als die Werte der CT-Dosimetrie des 30. postoperativen Tages.

Wie aus den zitierten Studien ersichtlich wird, sind die Ergebnisse aus unterschiedlichen Studien zu Zusammenhängen zwischen der TRUS- und der CT-Dosimetrie nur eingeschränkt miteinander vergleichbar, da oft unterschiedliche Parameter mit einem Fokus auf ein bestimmtes Risikoorgan untersucht werden und die Ergebnisse in unterschiedlicher, nur teilweise ineinander überführbarer Form dargestellt werden, z.B. als Differenz der Mittelwerte, als relative Differenzen, als Regressionsgrade oder als CT/US-Ratios (Verhältnis der mittleren CT-Werte zu den mittleren US-Werten). Des Weiteren besteht keine Einigkeit, mit welcher Genauigkeit die US- und CT-Dosimetrie übereinstimmen müssen, um als gute Korrelation zu gelten und gar klinische Konsequenzen zu rechtfertigen.

Zwischen den unterschiedlichen untersuchten Parametern wird die Korrelation zwischen der US- und der CT-basierten Dosimetrie vergleichbar durch die Angabe einer CT/US-Ratio oder eines Regressionsgrades. Letzterer entspricht bei einfacher linearer Korrelation dem Korrelationskoeffizienten.

Zum Vergleich werden in den beiden folgenden Tabellen CT/US-Ratios aus Ergebnissen verschiedener Studien angegeben. Sie sind entweder direkt in den Studie aufgeführt oder wurden aus den aufgeführten CT- und US-Dosimetriewerten berechnet.

CT/US-Ratio	V 100 U	V 150 U	V 200 U	D 1 U = D max U	D 10 U	D 30 U	P Vol	D 90 P	V 100 P	V 150 P	V 200 P
Chauveinc et al. ¹⁴							1,08	1,00	0,98		
Igidbashian et al. ³²								0,90			
Jacobs et al. ³⁴									0,96	0,90	1,13
Moerland et al. ⁵⁵								0,88	0,95	0,99	1,27
Nag et al. ⁵⁸	0,88	2,00	0,20	1,03				0,98	0,98		
Ohashi et al. ⁶¹								1,00			
Pinkawa et al. ⁶³							1,05				
Solhjem et al. ⁷²							1,13				
diese Studie				1,09	1,01	0,98					

Tabelle 25: Verhältniswerte zwischen CT- und US-Dosiswerten in der Literatur und dieser Studie

Regressionsgrad bzw. Korrelationskoeffizient	U Vol	D 1 U	D 10 U	D 30 U	P Vol	D 100 P	D 90 P	D 80 P	V 100 P	V 150 P	V 200 P
Jacobs et al. ³⁴							0,15		0,22	0,40	0,42
Nag et al. ⁵⁸	0,23				0,87	0,13	0,61	0,67	0,42	0,50	0,51
Ohashi et al. ⁶¹							0,33				
Solhjem et al. ⁷²					0,70						
diese Studie		0,23	0,38	0,41							

Tabelle 26: Regressionsgrade der Vorhersage von CT-Dosiswerten durch US-Dosiswerten in der Literatur und dieser Studie

Die CT/US-Ratios liegen in den oben genannten Studien zwischen 0,2 und 2, in dieser Studie bei 0,98 bis 1,01 (siehe Tabelle 25). Eine CT/US-Ratio nahe 1 bedeutet, dass es zwischen den Messungen der beiden Dosimetriemethoden CT und US keine systematischen Verschiebungen gibt. Die Dosimetrie basierend auf US ergibt dann also im Mittelwert ähnlich hohe Werte wie die Dosimetrie basierend auf CT. Dies ist in dieser Studie und bis auf

die zwei Ausreißerwerte für die CT/US-Ratio der V150 U und der V200 U bei Nag et al.⁵⁸ (siehe Tabelle 25) auch in den oben genannten Studien gegeben.

Eine CT/US-Ratio der Mittelwerte macht allerdings keine Aussage über die Stärke der Korrelation zwischen TRUS und CT bei einzelnen Patienten, da lediglich die Mittelwerte zueinander in Bezug gesetzt werden, die Streuung der Werte und die Differenz zwischen dem US- und dem CT-Wert der einzelnen Wertepaare jedoch nicht berücksichtigt wird. Sie erscheint vor diesem Hintergrund nicht geeignet, um eine klinische Konsequenz zu rechtfertigen.

Das Gleiche gilt für die alleinige Angabe einer mittleren Differenz zwischen den Werten der US- und denen der CT-Dosimetrie.

Um einen Rückschluss auf die Behandlung einzelner Patienten ziehen zu können, ist es sinnvoll, zur CT/US-Ratio oder zur mittleren Differenz die Standardabweichung anzugeben. So wird ein 95%-Konfidenzintervall ersichtlich, das den Bereich um die gegebene Einflussgröße angibt, in dem die Zielgröße mit 95%iger Wahrscheinlichkeit liegt. In einigen Studien werden dieser Tatsache ungeachtet mittlere Differenzen zwischen US- und CT-Werten oder mittlere CT/US-Ratios ohne Standardabweichung angegeben^{14,58,76}, so dass hier die mögliche klinische Konsequenz schwer zu bewerten und zu vergleichen ist.

Durch die Angabe eines Regressionsgrades oder Korrelationskoeffizienten ist eine Orientierung über die Stärke des Zusammenhanges möglich. Werte bis 0,5 deuten dabei auf eine geringe, Werte bis 0,7 auf eine mäßige, und Werte über 0,7 auf eine hohe bis sehr hohe Korrelation hin¹³.

Die Regressionsgrade für den Zusammenhang zwischen US- und CT-basierter Dosimetrie liegen in den genannten Studien bei 0,13 bis 0,70 und in dieser Studie bei 0,23 bis 0,41 (siehe Tabelle 26). Sie deuten also sowohl in den genannten Studien als auch in dieser Studie überwiegend auf geringe bis mäßige Zusammenhänge hin, wobei Solhjem et al.⁷² mit einem Regressionsgrad von 0,7 für das Prostatavolumen nach der genannten Interpretationsweise die Grenze zu einer „hohen“ Korrelation erreicht.

Bei Ohashi et al.⁶¹ liegt der Regressionsgrad für den Zusammenhang der D90 P der intraoperativen TRUS-Dosimetrie mit der D90 P der CT-Dosimetrie am 30. postoperativen Tag bei 0,33 und wird als kein definitiver Zusammenhang gewertet. Auch in den Dosimetriewerten für Urethra und Rektum gäbe es signifikante Differenzen.

Jacobs et al.³⁴ finden für die Prostata dosisparameter D90 P, V100 P, V150 P und V200 P Regressionsgrade von 0,15 bis 0,42. Dieser Zusammenhang wird als nicht ausreichend für

eine Unterlassung der CT-Dosimetrie interpretiert. Die CT wurde hier direkt postoperativ durchgeführt und das verwendete Radioisotop war Cäsium-131.

Solhjem et al.⁷² findet im Vergleich zwischen den intra- und dem postoperativ gemessenen Prostatavolumen einen Regressionsgrad von 0,70, der als mäßige Korrelation interpretiert wird. Das Prostatavolumen wird in der CT im Mittel circa 13% größer gemessen als im Ultraschall. Auch bei Solhjem et al. fand die postoperative Dosimetrie mittels CT jedoch in den meisten Fällen innerhalb von 24 Stunden nach der Implantation der Seeds statt, so dass hier der Einfluss des Ödems als noch stärker angenommen werden kann als in dieser Studie. Da bei Jacobs et al. und bei Solhjem et al. kein Blasenkatheter gelegt worden ist und nur Prostataparameter erfasst wurden, kann über die Dosimetrie an der Urethra keine Aussage gemacht werden.

Nag et al.⁵⁸ finden für verschiedene Dosimetrieparameter Regressionsgrade von 0,13 bis 0,67. Obwohl ein Blasenkatheter gelegt wurde, wird das Urethravolumen im US und in der CT sehr unterschiedlich gemessen. Es werden für die Dosimetriewerte der Urethra keine Regressionsgrade angegeben. Aus der Untersuchung der Bestrahlungsparameter der Prostata wird aber der Schluss gezogen, dass die US-Dosimetrie die CT-Dosimetrie in signifikantem Ausmaß unterschätze. Allerdings wurde mit Palladium-103 bestrahlt und die CT schon wenige Stunden postoperativ durchgeführt, so dass andere Ausgangsbedingungen als in dieser Studie vorliegen.

Da der Regressionsgrad wie die alleinige Angabe von Mittelwerten keinen Rückschluss auf die Wahrscheinlichkeit bestimmter Ergebnisse für einzelne Patienten erlaubt, kann er alleine schwerlich eine klinische Konsequenz haben.

Die Quantifizierung mithilfe eines 95%-Konfidenzintervalles erlaubt dagegen den Rückschluss, in welchem Bereich um den TRUS-Wert der CT-Wert mit 95-prozentiger Wahrscheinlichkeit liegt. Somit sind mithilfe eines 95%-Konfidenzintervalles, das dem Intervall von ± 2 Standardabweichungen um den Mittelwert entspricht, klinische Handlungen zu rechtfertigen.

Für Bestrahlungsparameter der Prostata (z.B. D90 P, V100 P), die der Qualitätskontrolle der Implantation bezüglich einer effektiven Tumorbestrahlung dienen, kann auch angegeben werden, bei wie vielen der Patienten aufgrund der CT eine Nachimplantation empfohlen wird.

Bei Solhjem et al.⁷² wird für die CT/US-Ratio des Prostatavolumens ein Mittelwert von 1,13 und eine Standardabweichung von 0,36 angegeben. Somit liegt die CT/US-Ratio des Prostatavolumens für 95% der Patienten bei Werten von 0,41 bis 1,85. Da das Prostatavolumen gemessen wurde und die CT zumeist innerhalb von 24 Stunden postoperativ vorgenommen wurde, sind hier auch unterschiedliche Messwerte des Prostatavolumens im Ultraschall und in der CT zu erwarten.

In dieser Studie liegen die CT/US-Ratios der Parameter D1 U, D10 U und D30 U bei 0,98 bis 1,10 und die Standardabweichungen bei 0,11 bis 0,25. Für 95% der Patienten liegt die CT/US-Ratio daher bei 0,60 bis 1,60 (D1U), bzw. 0,76 bis 1,28 (D10 U), bzw. 0,76 bis 1,20 (D30 U). Die CT/US-Ratios liegen also in dieser Studie in einem engeren Bereich um 1, doch die 95%-Konfidenzintervalle sind trotzdem sehr groß.

Bei Moerland et al.⁵⁵ liegt die Differenz zwischen US- und CT- basiertem Wert der D90 P für 95% der Patienten bei -32 bis 76 Gy.

In dieser Studie sind die Differenzen zwischen US- und CT-basierten Werten bei 95% der Patienten bei -142 bis 98 Gy (D1 U), bzw. -62 bis 55 Gy (D10 U), bzw. bei -41 bis 51 Gy (D30 U). Da die Werte der in dieser Studie untersuchten Urethraparameter jedoch prinzipiell höher liegen als die D90 P, können nicht ohne weiteres die Differenzen zwischen US- und CT-Dosimetrie verglichen werden. Moerland et al. fanden einen stärkeren Unterschied in der CT-Dosimetrie gegenüber der US-Dosimetrie für „stranded“, d.h. in Ketten angeordneten Seeds als für „loose“, d.h. einzelne Seeds. Da in dieser Studie stranded Seeds verwendet wurden, ist dies ein möglicher Grund für das geringe Ausmaß des Zusammenhanges zwischen Ultraschall- und CT- Dosimetrie.

Im Rahmen der durch verschiedene Rahmenbedingungen und unterschiedliche, teilweise unvollständige Angaben der Ergebnisse erschwerten Vergleichbarkeit stellen sich die meisten untersuchten Aspekte in dieser Studie ähnlich wie in der vorliegenden Literatur dar.

Es kann weder auf Grundlage dieser Studie, noch nach der oben genannten Literatur eine klinische Konsequenz, basierend auf 95%-Konfidenzintervallen, gezogen werden. Die Studien, in denen die Daten der US- und der CT-Dosimetrie als eng miteinander korreliert interpretiert werden^{15,14,76,5}, weisen entscheidende Nachteile wie eine sehr geringe Patientenzahl für diese Fragestellung (n=19 bei Chew et al.¹⁵, n=10 bei Badiozamani et al.⁵) oder die fehlende Angabe von Standardabweichungen^{14,76} auf. Von dem Goldstandard der

postoperativen CT-Dosimetrie sollte also aufgrund dieser Datenlage nicht abgewichen werden.

5.1.3 Stärken und Schwächen der Studie

5.1.3.1 Größe der Stichprobe

Die Stichprobengröße ist eine wichtige Voraussetzung für das Treffen verlässlicher quantitativer Aussagen und die Detektion auch kleinerer Effekte⁸². Mit über 150 Patienten für die Analysen der ersten Fragestellung und ca. 100 für die zweite Fragestellung darf in dieser Studie davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende Stichprobengröße gegeben ist. Einige Studien mit ähnlicher Fragestellung haben wesentlich kleinere Stichproben (n=10 bis n=52) zur Auswertung zur Verfügung^{5,33,34}. Allerdings würde ein noch größerer Stichprobenumfang die Genauigkeit der Vorhersagen verbessern⁷, so dass möglicherweise eine klinische Konsequenz abgeleitet werden könnte.

5.1.3.2 Auswahl der Stichprobe und Kontrolle möglicher Störgrößen

Da die permanente Seedstherapie in vielen unterschiedlichen Variationen durchgeführt wird, gibt es viele Faktoren, deren Einfluss auf die Dosimetrie kontrolliert werden muss: Verwendetes Isotop, Art der Seeds („loose“ oder „stranded“), zusätzliche externe Radiotherapie, neoadjuvante Hormontherapie, außerdem Patientenfaktoren wie Alter, Tumorstadium, Prostatavolumen und eine mögliche vorherige Prostataoperation. Werden diese Faktoren nicht kontrolliert, ist es möglich, dass sie als Störgrößen auf die Dosimetrie einwirken^{55,61,50,86}.

In dieser Studie wurden deshalb nur Therapien mit Iod-125 stranded Seeds bei Patienten ohne vorherige Operation an der Prostata analysiert.

Das Tumorstadium der in diese Studie eingeschlossenen Patienten war immer T1 bis T2a („low-risk“) und es wurde daher keine zusätzliche externe Radiotherapie angewandt.

Eine einheitlich als neoadjuvante Therapie bezeichnete präoperative Hormontherapie von 2 Monaten wurde nicht durchgeführt. Allerdings wurde bei einigen Patienten eine Hormongabe über 3 bis 6 Monate zur Volumenreduktion der Prostata (sog. „Downsizing“) vorgenommen. Diese Medikation könnte trotz gegenteiliger Indizien in der Literatur⁶⁸ als eine hier unkontrollierte Störgröße auf die Dosimetrie gewirkt haben.

Die möglichen Störgrößen prätherapeutisches Prostatavolumen^{10,68}, Anzahl der Seeds^{10,62} und der Nadeln⁴⁰ wurden als mögliche Prädiktoren der Zielgrößen in die Analysen mit einbezogen, so dass ein Einfluss auf die Zielgrößen sichtbar geworden wäre.

5.1.3.3 Auswahl der Parameter

Eine Schwierigkeit im Vergleich der intraoperativen mit der postoperativen Dosimetrie an der Urethra ist deren Lage innerhalb der Prostata, durch die sie beim Anschwellen der Prostata nach der Seedsimplantation komprimiert wird. Hierdurch wird die CT-Dosimetrie beeinflusst⁷⁰ und ist nicht direkt mit der US-Dosimetrie vergleichbar. Diesem Problem wurde in dieser Studie derart begegnet, dass die Urethra in der CT-Bildgebung so konturiert wurde, dass sie in der CT ein um höchstens 0,1cm³ vom US-Volumen abweichendes Volumen hatte. Somit wurde eine Vergleichbarkeit der Dosisberechnungen erreicht. Des Weiteren wurde die CT-Untersuchung am 30. postoperativen Tag durchgeführt, an dem das Ödem der Prostata größtenteils schon wieder zurückgegangen ist^{77,78}. Allerdings ist es nicht auszuschließen, dass noch ein Restödem vorhanden war oder dass die von der US-Volumenbestimmung abhängige Konturierung der Urethra in der CT als Störgröße wirkte. Die oben beschriebene Art der Konturierung der Urethra bedeutet außerdem eine fehlende Verblindung, wenn auch nur das Volumen der CT-Kontur an die US-Kontur angeglichen wurde, nicht die zu untersuchenden Dosisparameter. Des Weiteren unterscheidet dieses Angleichen der Konturierung diese Studie von anderen Studien in der Literatur, so dass die Vergleichbarkeit bezüglich der Urethraparameter eingeschränkt wird.

Da in dieser Studie der Fokus auf der Dosimetrie an der Urethra und der Toxizität ihrer Bestrahlung liegt, wurden nur die Dosimetrieparameter der Urethra erfasst und analysiert. Somit ist der Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien, die andere Parameter untersucht haben, immer durch die Wahl der Parameter beeinflusst. Des Weiteren kann allein aufgrund der Urethra-Parameter keine allgemeingültige Empfehlung bezüglich der CT-Dosimetrie gemacht werden.

5.1.3.4 Detektion der Urethra

Eine Besonderheit in der Analyse der Dosimetrie der Urethra ist, dass die Urethra in der CT nicht ohne Weiteres zu detektieren ist^{49,14}, so dass sie entweder mithilfe eines Blasenkatheters sichtbar gemacht wird oder ihre Lage geschätzt werden muss. Lee et al. haben die Dosisberechnung an der Urethra nach einer Sichtbarmachung mit Hilfe eines Blasenkatheters verglichen mit der Dosisberechnung an der Urethra, wenn diese in der

geometrischen Mitte der Prostata angenommen wird. Die Markierung mit einem Katheter ist hier der Annahme der Urethra in der Prostatamitte überlegen³⁹. Auch die American Brachytherapy Society empfiehlt das Verwenden eines Blasenkatheters⁵⁶.

In dieser Studie wurde die Urethra in allen Fällen mit einem Katheter sichtbar gemacht, der während der CT-Aufnahme luftgefüllt war, so dass eine zuverlässige Detektion in der Bildgebung gewährleistet wurde.

5.1.3.5 Untersuchervariabilität

Weil die Prostatakonturen auf den US- und CT-Bildern manuell markiert werden müssen und diese Markierungen zur Dosisberechnung herangezogen werden, können unterschiedliche behandelnde Personen, die bei den Patienten die Konturierung vornehmen, eine Störgröße für die Bewertung der Dosimetrie sein⁸⁹. In dieser Studie wurden alle US- und CT-Bilder jedoch von derselben Person konturiert, so dass dieser mögliche Störfaktor ausgeschlossen ist. Bestehen bleibt aber die der manuellen Konturierung immanente Messungenauigkeit. Sie wirkt sich bei Messungen kleiner Volumina, z.B. für die D1 U, im Verhältnis zum Ergebniswert der Dosimetrie stärker aus als bei großen Volumina, z.B. für die D30 U.

5.1.4 Ausblick

Ein Problem beim Vergleich der Literatur ist neben der Detektion der Urethra die fehlende Einheitlichkeit in der Auswahl der untersuchten Parameter. Für die Bestrahlungsdaten der Prostata gibt es Empfehlungen, welche Parameter erfasst werden sollen^{86,56,3}. Für die Urethra besteht diesbezüglich allerdings kein Konsens in der Literatur: Die American Brachytherapy Society (ABS) empfiehlt, die Länge der Urethra zu registrieren, die über 200% der Plandosis erhält³; verschiedene europäische Fachgruppen (ESTRO, European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, / EAU, European Association of Urology / EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer) geben dagegen an, dass es noch nicht genügend Informationen gebe, um bestimmte Dosisparameter für die Urethra zu empfehlen. Hier besteht noch Bedarf an weiteren Studien.

Zukünftige Studien könnten versuchen, das Problem der Vergleichbarkeit des Urethravolumens zwischen US- und CT- Dosimetrie auf anderen Wegen zu lösen. Möglich ist eine gleichzeitig zur TRUS-gesteuerten Implantation der Seeds durchgeführte CT-

Untersuchung. Diese wird so noch vor der Ausprägung des Ödems gemacht und bietet die Möglichkeit, unterdosierte Areale gleich durch eine Veränderung der Implantation der Seeds zu korrigieren^{27,36,26}.

Um den fehlenden Weichteilkontrast in der CT zu umgehen, kann stattdessen eine MRT zur definitiven Dosisberechnung durchgeführt werden, wie es in dieser Studie in Fusion mit der CT geschehen ist. Nach Badiozamani et al. hat die alleinige MRT den Nachteil, dass zwar die Weichteile gut sichtbar sind, jedoch die Strahlungsquellen schlechter detektiert werden können. Außerdem seien Magnetresonanztomographien kostspieliger und oftmals nicht so schnell verfügbar wie Computertomographien⁵. Nach Dubois et al. ermöglicht allerdings eine geeignete MRT-Sequenz bei mit der CT vergleichbaren Kosten eine präzisere Dosimetrie²². Möglicherweise kann eine MRT in Zukunft schon während oder unmittelbar nach der Implantation stattfinden³⁷, um die genannten Vorteile der intraoperativen Dosimetrie mit dem besseren Weichteilkontrast und der fehlenden Strahlenbelastung der MRT zu verbinden.

5.2 Diskussion zur Fragestellung 2

5.2.1 Interpretation der Ergebnisse

Mithilfe einer Abschätzung der Nebenwirkungen am Harntrakt in Abhängigkeit von den Dosisparametern könnten durch praktikable Grenzwerte in der Dosimetrie die Nebenwirkungen am Harntrakt reduziert werden.

Die Stärke der körperlichen Symptome und der Beeinträchtigungen der Lebensqualität zeigt ähnliche Ergebnisse in den drei verschiedenen Scores: Keine oder leichte Symptome bzw. Beeinträchtigungen liegen zum Zeitpunkt 1 bei 10,78 - 20,20% und zum Zeitpunkt 2 bei 43,40 - 52,83% der untersuchten Patienten vor. Mittelschwere Symptome geben zum Zeitpunkt 1 41,41- 59,80% und zum Zeitpunkt 2 39,62 - 53,33% der Patienten an. Schwere Symptome liegen zum Zeitpunkt 1 bei 29,41 - 38,38% und zum Zeitpunkt 2 bei 2,86 - 7,55% der Patienten vor. Aus diesen Angaben wird deutlich, dass die Nebenwirkungen vor allem in den Wochen nach der Seedsimplantation auftreten und später abklingen. Dies kann erklärt werden durch die Halbwertszeit von Iod-125, die bei ca. 60 Tagen¹¹ liegt.

Die Stärke der direkt postoperativen Nebenwirkungen und deren Abklingen spiegelt sich auch in den Werten des IPSS wider: Die Mittelwerte (\pm SD) liegen zum Zeitpunkt 1 bei 16,38 (\pm 8,05) und zum Zeitpunkt 2 bei 8,88 (\pm 5,19). Trotz der deutlichen Verbesserung der Scorewerte zwischen den zwei Messzeitpunkten liegen beide Mittelwerte im Bereich der „mittelschweren Symptome“.

Da 84,11% der Patienten des Kollektivs für Fragestellung 2 angegeben haben, vor der Therapie keine Symptome gehabt zu haben, kann davon ausgegangen werden, dass die Nebenwirkungen überwiegend, jedoch nicht ausschließlich durch die Seedstherapie verursacht wurden. Die Häufigkeit der „schweren Miktionssymptome“, gemessen anhand des IPSS, fällt zum Zeitpunkt 2 unter den Ausgangswert der prätherapeutischen Symptome zurück.

Die durch die körperlichen Symptome bedingte Lebensqualität, gemessen mithilfe des Lebensqualitätsindex des IPSS (IPSS-LQ) und der neun zusätzlichen Fragen zur von Miktionssymptomen beeinflussten Lebensqualität (M-LQ) zeigt einen ähnlichen Verlauf wie die Ergebnisse des IPSS: Im IPSS-LQ1 beträgt der Mittelwert 2,94 (\pm 1,41), der des IPSS-LQ2 beträgt 1,68 (\pm 1,15). Der Mittelwert des M-LQ1 liegt bei 20,01 (\pm 5,54) und der des M-LQ2 bei

15,13 ($\pm 4,62$). Auch hier verbessern sich die Mittelwerte vom Zeitpunkt 1 zum Zeitpunkt 2, liegen jedoch alle im Bereich der „mittelschweren Beeinträchtigungen“.

In der Analyse der möglichen Einflussfaktoren auf die Nebenwirkungen zeigt die einfache lineare Regression Korrelationskoeffizienten von unter 0,3, so dass kein starker Zusammenhang vorliegt.

Es hängen jedoch fünf Paare von Einfluss- und Zielgröße bei Korrelationskoeffizienten von 0,21 bis 0,26 und p-Werten von 0,0067 bis 0,0332 signifikant zusammen. Obwohl die beiden Einflussgrößen n Nadeln und D1 U intra jeweils zweimal vorkommen und als Zielgrößen bei vier der fünf Paare Scores zum Zeitpunkt 2 vorliegen, erscheint diese Auswahl an gefundenen signifikanten Zusammenhängen recht zufällig, da keine der untersuchten Einflussgrößen auf mehr als zwei der sechs Scores einen Einfluss zeigt.

Die Ergebnisse werden im Kontext mit den folgenden Ergebnissen der multiplen linearen Regression interpretiert.

55 der 60 in der einfachen linearen Regression untersuchten Modelle haben p-Werte von über 0,05 (Spanne 0,0516 bis 0,9937), so dass hier kein signifikanter Zusammenhang gezeigt wird.

Die Korrelationskoeffizienten betragen 0,00 bis 0,19. Diese Werte können einen tatsächlich fehlenden Zusammenhang darstellen oder aber in den Beschränkungen des Verfahrens der einfachen linearen Regression begründet sein. Denn hierbei werden lediglich lineare Zusammenhänge zwischen einer einzigen Einfluss- und einer Zielgröße erfasst. Ein starker nicht-linearer Zusammenhang kann trotz eines niedrigen Korrelationskoeffizienten vorliegen³⁰.

In der Untersuchung der möglichen Einflussfaktoren auf die verschiedenen Scores mithilfe der multiplen linearen Regression wurde nach dem p-Wert des Modells und nach dem korrigierten quadrierten Regressionsgrad $R^2(\text{korr})$ für jeden Score das „Gewinner-Modell“ bestimmt, d.h. die Kombination an Einflussgrößen, die den jeweiligen Score nach den angelegten Kriterien am besten beschreibt. Die Modelle weisen Werte für $R^2(\text{korr})$ von 0,05 bis 0,19 auf (daher korrigierte Regressionsgrade $R(\text{korr})$ von 0,22 bis 0,44) und p-Werte von 0,0001 bis 0,1462. Sie weisen daher auf einen geringen Zusammenhang hin, der aber bei fünf der sechs „Gewinner-Modelle“ signifikant ist ($p < 0,05$). Einziges Modell ohne signifikanten Zusammenhang ist das „Gewinner-Modell“ für M-LQ1. Das beste Bestimmtheitsmaß ($R^2(\text{korr}) = 0,19$) und die höchste Signifikanz ($p = 0,0001$) erreicht das „Gewinner-Modell“ für IPSS-LQ2.

Man sieht an der Verteilung der Einflussgrößen der „Gewinner-Modelle“, dass auf die Scores zum Zeitpunkt 2 vor allem die Dosisparameter der intraoperativen Dosimetrie Einfluss haben. Dies steht teilweise im Konsens mit dem Ergebnis aus der einfachen linearen Regression, in der vor allem n Nadeln und D1 U intra als Einflussgrößen und die Scores zum Zeitpunkt 2 als Zielgrößen bei den signifikanten Zusammenhängen vertreten sind.

Die Quantifizierung der Ergebnisse mithilfe der Veränderung in der Standardabweichung der Score-Ergebnisse zeigt, dass die Gewinner-Modelle die Standardabweichung und damit das 95%-Konfidenzintervall zwar verringern, jedoch im Verhältnis zu der gesamten Spannbreite der Werte nur um einen sehr geringen Betrag. Nur bei sehr extremen Werten für die Einflussgrößen kann so mit 95%-iger Sicherheit ein Nebenwirkungs-Score im Zielbereich („keine oder leichte“ Symptome oder Beeinträchtigungen) erwartet werden (siehe Abbildung 7, Kapitel 4.2.5).

Um herauszufinden, ob eine mögliche klinische Konsequenz durch den Zusammenhang hoher Dosisparameter mit hohen Nebenwirkungsraten sinnvoll ist, wurden die Daten auf Grenzwerte in den Einflussgrößen untersucht, bei deren Einhaltung die Häufigkeit stärkerer Nebenwirkungen vermindert werden kann. Durch das Einhalten von Grenzwerten können oftmals die Maximalwerte und die Mittelwerte der Score-Ergebnisse gesenkt werden. Jedoch sind auch bei recht restriktiv angesetzten Grenzwerten (D1 U post <230Gy, D10 U post <210Gy, D30 U post <200Gy, n Nadeln <19, n Seeds <60, PVol <35cm³, Alter <65 Jahre) in den Scores nur schwache Änderungen in den Scores festzustellen:

Die Mittelwerte der Scores IPSS / IPSS-LQ / M-LQ ändern sich zum Zeitpunkt 1 um höchstens 2,25 / 0,36 / 0,98 Punkte, zum Zeitpunkt 2 um höchstens 1,27 / 0,31 / 0,86 Punkte.

Ein klinisch anwendbarer Grenzwert müsste Einfluss auf die Mittelwerte möglichst aller Scores haben und die Konfidenzintervalle in bessere Interpretationsbereiche verschieben. Die untersuchten Grenzwerte führen jedoch nur zu leichten Verbesserungen in den Scorewerten oder haben nur für einzelne Scores Bedeutung. Obwohl signifikante Zusammenhänge zwischen dosimetrischen Daten und Nebenwirkungen nachweisbar sind, sind diese also nicht bedeutsam genug, um praktikable dosimetrische Grenzwerte zu ergeben.

Es bestehen jedoch Hinweise auf einen Einfluss folgender Grenzwerte: D1 U intra < 230 Gy, n Nadeln < 19, n Seeds < 60, PVol < 35 cm³. In weiteren Studien können diese Grenzwerte genauer untersucht werden, um durch eine größere Patientenzahl den möglichen Einfluss auf die Nebenwirkungen zu verifizieren und ggf. zu quantifizieren.

5.2.2 Bezug zur Literatur

5.2.2.1 Absolute Höhe der Nebenwirkungsraten

Im Folgenden wird auf die absolute Höhe von körperlichen Nebenwirkungen eingegangen, wohingegen die Lebensqualitätsbeeinträchtigung als schwer absolut zu quantifizierender Parameter darauf folgend im Abschnitt „Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen“ (siehe Kapitel 5.2.2.2) behandelt wird.

In den beiden folgenden Tabellen (siehe Tabellen 27 und 28) wird die Häufigkeit der frühen und späten körperlichen Nebenwirkungen (in % der untersuchten Patienten) aus verschiedenen Studien angegeben. Aus dieser Studie werden dafür die Ergebnisse der IPSS verwendet (IPSS1 und IPSS2). Ein in der Literatur angegebener RTOG (Radiation Therapy Oncology Group)-Grad¹⁶ von 0 entspricht hier „keinen“ Nebenwirkungen, ein RTOG-Grad von 1 „leichten“, von 2 „mittelschweren“ und von 3 oder 4 „schweren“ Nebenwirkungen².

Frühe NW	Score	keine	leichte	mittel-schwere	schwere
Salem et al. ⁶⁸	RTOG		56% (<6m)	10% (<6m)	13% (<6m)
Zeleftsky et al. ⁹⁰	RTOG			31% (>1a)	
Gelblum et al. ²⁸	RTOG*		37% (60d)	41% (60d)	2% (60d)
Martin et al. ⁴⁶	RTOG	32% (<6m)	16% (<6m)	40% (<6m)	13% (<6m)
Locke et al. ⁴³	**				34% (1w)
Al-Booz et al. ¹	**				8% (<30d)
diese Studie	IPSS	2% (1w)	10% (1w)	52% (1w)	36% (1w)

Tabelle 27: Häufigkeiten von frühen Nebenwirkungen in der Literatur und dieser Studie

Späte NW	Score	keine	leichte	mittel-schwere	schwere
Bottomley et al. ⁹	RTOG			3% (2a)	
Zelevsky et al. ⁹¹	RTOG			41% (5a)	0,4% (5a)
Zelevsky et al. ⁹⁰	RTOG			31% (>1a)	12% (5a)
Gelblum et al. ²⁸	RTOG*		21% (6m)	13% (6m)	3% (6m)
Martin et al. ⁴⁶	RTOG	54% (>6m)	15% (>6m)	30% (>6m)	1% (>6m)
Locke et al. ⁴³	**				10% (6m)
Wust et al. ⁸⁷	**				8% (>3m)
diese Studie	IPSS	1% (2a)	43% (2a)	53% (2a)	3% (2a)

Tabelle 28: Häufigkeiten von späten Nebenwirkungen in der Literatur und dieser Studie

- () Zeitspanne zwischen der Implantation und dem Erfassungszeitpunkt der Nebenwirkungen, w = Woche(n), d = Tag(e), m = Monat(e), a = Jahr(e)
 * modifizierter RTOG-Score mit Graden von 1 bis 3 (siehe Anhang C)
 ** Gemessen ist die Häufigkeit eines Harnverhaltes; dieser entspricht RTOG-Grad 3^{66,10}

Mittelschwere und schwere Nebenwirkungen in der Frühphase nach der Seedsimplantation treten in dieser Studie vergleichsweise häufig auf (siehe Tabelle 27). In der Spätphase sind die mittelschweren Nebenwirkungen ebenfalls vergleichsweise häufig, die schweren Nebenwirkungen jedoch recht selten (siehe Tabelle 28).

Es gaben jedoch 12,14% der Patienten aus Fragestellung 2 an, dass schon prätherapeutisch Miktionsymptome bestanden haben, so dass nicht alle detektierten Nebenwirkungen auf die Seedstherapie zurückzuführen sind. In diesem Zusammenhang ist zu beobachten, dass die beobachteten „schweren“ Nebenwirkungen in dieser Studie zum Zeitpunkt 2 unter den Ausgangswert der prätherapeutischen Symptome sinken.

Es fällt außerdem auf, dass die Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen zwischen den verschiedenen Studien in allen Schweregraden sehr stark variieren. Dies ist möglicherweise zurückzuführen auf sehr unterschiedliche Zeitpunkte der Datenerhebung (siehe Angaben in Klammern), eine unterschiedliche Plandosis^{68,91} oder Seedsaktivität⁴⁶ und unterschiedliche verwendete Zielgrößen. Insbesondere zielt die Messung der Häufigkeit eines Harnverhaltes nur auf eine der möglichen schweren Nebenwirkungen, nicht jedoch wie die Scores RTOG und IPSS auf verschiedene Formen von schweren Nebenwirkungen. Doch auch die Scores RTOG und IPSS sind nicht direkt ineinander überführbar.

Des Weiteren wurde in manchen der Studien^{68,43,1} die Medikation mit Alpha-Blockern oder Antibiotika prophylaktisch gegeben, was ein Grund für geringere Rate an aufgetretenen Nebenwirkungen als bei bedarfsweiser Medikation sein kann⁵². Diese Ungleichheiten müssen bei einem Vergleich der Nebenwirkungsraten bedacht werden.

5.2.2.2 Zeitlicher Verlauf der Nebenwirkungen

Sowohl bezüglich der körperlichen Nebenwirkungen als auch der Beeinträchtigung der Lebensqualität sind die Ergebnisse der Literatur recht eindeutig und mit dieser Studie in Übereinstimmung: Die Nebenwirkungsraten zeigen zwischen der direkt postoperativen Erhebung und der Erhebung 2 Jahre nach der Seedsimplantation eine deutliche Besserung^{12,19}. Der Peak der körperlichen Nebenwirkungen liegt zwischen 2 Wochen und 3 Monaten nach der Implantation^{52,17,51,19}, möglicherweise weil innerhalb der ersten zwei Monate ein verhältnismäßig großer Teil der Strahlung abgegeben wird^{19,11}.

Die körperlichen Symptome des Harntrakts nehmen im weiteren Verlauf ab, bleiben jedoch bei Buron et al.¹² auch nach 2 Jahren für verschiedene Symptome bei 19-38% der Patienten gegenüber dem Ausgangswert verstärkt. Auch in dieser Studie sind zum Zeitpunkt 2 die leichten und mittelschweren Miktionsymptome gegenüber dem prätherapeutischen Ausgangswert erhöht, die schweren Miktionsymptome jedoch niedriger als vor der Therapie.

Die Lebensqualität ist zwar nach der Seedsimplantation im Mittel zunächst beeinträchtigt^{12,82}, steigt aber nach 6 Monaten¹² bis zu einem Jahr⁸² wieder auf den präoperativen Ausgangswert an. Bei Wust et al. geben 98% der Patienten an, dass die körperlichen Nebenwirkungen und die Einschränkungen der Lebensqualität durch die Seedstherapie annehmbar seien⁸⁷. Zu der weiten Akzeptanz der Seedstherapie haben neben der relativ geringen Nebenwirkungen auch die Möglichkeit der ambulanten Durchführung⁴⁷ und des schnellen Wiedereinstieges ins Arbeitsleben^{47,1} geführt.

5.2.2.3 Die Nebenwirkungen beeinflussende Faktoren

Einige Studien befassen sich mit dem Zusammenhang zwischen Dosisparametern der Urethra und Nebenwirkungen am Harntrakt und liefern unterschiedliche Ergebnisse. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Ergebnisse dieser Analysen.

	Zielgröße	Zusammenhang	kein Zusammenhang
Pinkawa et al. ⁶²	EPIC	D10 auf die Basis der Samenblase	
McElveen et al. ⁴⁹	NCI	D5, D25, D50, D75, D90 U im Mittel höher bei Inkontinenten als bei Kontinenten, D10 U auch in multivariater Analyse Prädiktor für Inkontinenz	
Stokes et al. ⁷⁵	RTOG**	periurethrale Dosis	
Salem et al. ⁶⁸	RTOG	V150 U	Dmax U (syn. Maximaldosis der Urethra)
Merrick et al. ⁵³	*	mittlere Dosis und maximale Ausdehnung bestimmter Isodosenlinien auf die membranöse Urethra	Dosis auf die prostatistische Urethra
Merrick et al. ⁵²	IPSS		Maximaldosis und mittlere Dosis auf die Urethra
Merrick et al. ⁵¹	Zeit bis IPSS auf ± 1 des Ausgangswertes war		Maximaldosis und mittlere Dosis auf die Urethra
Desai et al. ¹⁹	IPSS	Dosis auf 5 cm ² der Urethra ***	Dosis auf 1 / 10 cm ² der Urethra, Dosis auf 1 / 5 / 10 cm ² der Harnblase
Van Gellekom et al. ⁸²	Fragebögen der AUA RAND-36 EORTC QLQ-C30+3 EORTC QLQ-PR25		Maximaldosis auf 1 / 2 / 5% der Urethra
Brown et al. ¹⁰	RTOG**		D1 U (urethral point dose)
Crook et al. ¹⁷	AUR		Dmax U ($\hat{=}$ D1 U)

	Zielgröße	Zusammenhang	kein Zusammenhang
Wallner et al. ⁸⁴	RTOG**	Länge der Urethra, die mehr als 400 Gy erhalten hat (p= 0,07), Maximale zentralprostatische Dosis auf die Urethra	Länge der Urethra, die mehr als 100 / 200 / 300 Gy erhalten hat
diese Studie	IPSS		D1, D10, D30 U

Tabelle 29: Zusammenhang zwischen Dosisparametern der Urethra und Nebenwirkungen am Harntrakt in der Literatur und dieser Studie

EPIC^{80,85} = Expanded Prostate Cancer Index Composite

NCI⁵⁹ = NCI (National Cancer Institute) Common Toxicity Criteria (version 2)

RTOG¹⁶ = RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) acute/ late radiation morbidity scoring criteria

Fragebögen der AUA (American Urological Association)⁸: enthält u.a. IPSS

RAND-36⁶⁵ = RAND-36 generic health survey

EORTC QLQ-C30+3²⁴ = EORTC core questionnaire

EORTC QLQ-PR25²⁵ = EORTC prostate cancer module

AUR = Acute urinary retention: Häufigkeit von akutem Harnverhalt

* Häufigkeitsrate von Urethrastrikturen, die eine operative Maßnahme erforderten

** modifizierte RTOG-Skala (siehe Anhang B)

*** Kein Zusammenhang zu gesamtem IPSS, aber zu der IPSS-Frage nach Pollakisurie

Pinkawa et al.⁶² untersuchten mit dem Fragebogen EPIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite)^{80,85} 60 Patienten 6 Wochen und 16 Monate nach der Seedsimplantation. Zu beiden Zeitpunkten liegen bei Patienten mit einer D10 der Samenblase (als Indikator für die Dosis auf die Urethra) unter 190 Gy bessere Blasenfunktions-Scores vor. Obwohl im auf den Harntrakt bezogenen Teil des Fragebogens EPIC (siehe Anhang C) ähnliche Symptome wie im IPSS erfragt werden, können die Scores nicht direkt ineinander umgerechnet werden. Außerdem wurde bei Pinkawa et al. kein Blasenkatheter gelegt, so dass die Dosis auf die Urethra nicht direkt gemessen werden konnte, sondern über die D10 der Samenblase annähernd geschätzt werden musste. Dass somit sowohl die Einfluss- als auch die Zielgröße nicht identisch zu dieser Studie waren, kann die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Ähnliches gilt für die folgende Studie: McElveen et al.⁴⁹ fanden im Vergleich von postoperativ harninkontinenten mit harnkontinenten Patienten in einer mittleren Beobachtungsdauer von knapp 4 Jahren signifikant höhere Werte für einige Urethraparameter (D5 U, D10 U, D25 U, D50 U, D75 U und D90 U) bei den inkontinenten

Patienten. Zur Evaluation der Inkontinenz wurden die NCI Common Toxicity Criteria verwendet⁵⁹. In den meisten CT-Dosimetrien wurde kein Blasenkatheter gelegt und die Urethra daher in einem Umkreis von 4-5 mm um die intraoperative Urethramarkierung angenommen. Eine daraus resultierende mögliche Unsicherheit der Dosimetrie an der Urethra wird von den Autoren eingeräumt.

Stokes et al.⁷⁵ untersuchten in einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 30 Monaten zwei Patientengruppen, von denen die Patienten der ersten Gruppe eine doppelt so hohe periurethrale Dosis erhalten hatten wie die der zweiten Gruppe. In letzterer traten signifikant weniger Nebenwirkungen vom RTOG-Grad 2 oder höher auf. Alpha-Blocker wurden nur bei Bedarf gegeben.

Bei Salem et al.⁶⁸ ist in der multivariaten Analyse eine hohe V150 U ein signifikanter Prädiktor für Miktions Symptome, die dem RTOG-Grad 2 oder 3 (siehe Anhang C) entsprechen oder die nach 1 Jahr noch bestehen. Kein Zusammenhang zu den Nebenwirkungen zeige dagegen die Maximaldosis der Urethra. Bei Salem et al. wurde für die postoperative CT-Dosimetrie ein Blasenkatheter gelegt, so dass die Urethrawerte verlässlich errechnet werden konnten und nicht geschätzt werden mussten. Die Maximaldosis (syn. Dmax U) der Urethra kann mit der D1 U gleichgesetzt werden. Das Ergebnis von Salem et al. steht bezüglich der Maximaldosis der Urethra also im Konsens mit dieser Studie. Dass bei Salem et al. jedoch für die V150 U, die auch eine hohe Dosis auf die Urethra beschreibt, ein Zusammenhang zu Nebenwirkungen besteht, macht die Schwierigkeit deutlich, aus einzelnen Studienergebnisse sinnvolle, zu allen Einzelergebnissen passende Schlüsse und klinische Konsequenzen zu ziehen. Es wurden hier außerdem prophylaktisch bis 3 Monate nach der Seedsimplantation Alpha-Blocker gegeben, so dass möglicherweise bestehende Symptome verschleiert wurden.

Merrick et al.⁵³ finden einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Urethrastrikturen und verschiedenen Dosisparametern auf die Urethra. Letztere umfassen die Dosis auf die membranöse Urethra, ein unterhalb der Prostata gelegener Teil der Urethra, und die maximale Ausdehnung von bestimmten Isodosenlinien auf die membranöse Urethra. Für die Dosis auf die prostatistische Urethra wird jedoch kein Zusammenhang zum Risiko einer Urethrastrikture festgestellt. Zur Erfassung der Dosiswerte der Urethra wurde ein Blasenkatheter gelegt. Da die Untersuchung von Merrick et al. sich allerdings auf die

schwere Komplikation der interventionsbedürftigen Urethrastrikture bezogen, bestand das Patientenkollektiv trotz der mittleren Beobachtungszeit von knapp drei Jahren nur aus neun Patienten mit dieser Komplikation und 35 Patienten aus einer parallelisierten Kontrollgruppe ohne Urethrastrikture. Ein Großteil der untersuchten Patienten hatte außerdem eine Implantation von Palladium-103-Seeds kombiniert mit einer externen Radiotherapie; nur wenige der untersuchten Patienten hatten eine Monotherapie mit Iod-125-Seeds. Des Weiteren sind nicht die gleichen Dosisparameter für die Urethra erfasst worden wie in dieser Studie. Die Ergebnisse von Merrick et al. sind daher ebenfalls nur eingeschränkt mit denen dieser Studie vergleichbar.

Zwei weitere Studien von Merrick et al.^{52,51} zeigen innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von im Mittel knapp neun Monaten bzw. 39 Monaten keinen Zusammenhang zwischen dem IPSS bzw. der Zeit bis zum Erreichen des IPSS-Ausgangswertes und der maximalen oder mittleren Dosis auf die Urethra. In einer der Studien⁵¹ wurden prophylaktisch Alpha-Blocker bis zum Erreichen des Ausgangswertes des IPSS gegeben.

Desai et al.¹⁹ maßen die Nebenwirkungen am Harntrakt mit dem IPSS und stellten in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 12 Monaten keine Korrelation des IPSS zu Dosisparametern der Urethra oder der Harnblase fest. Bei gesonderter Betrachtung der einzelnen Fragen des IPSS gebe es jedoch einen Zusammenhang zwischen der Zielgröße Pollakisurie und der Dosis, die 5cm² der Urethra erhalten. Daraus wird der Schluss gezogen, dass mit einer peripher betonten Implantation, die die Dosis auf die Urethra vermindert, die harntraktspezifischen Nebenwirkungen vermindert werden können. Desai et al. verwendeten bei der CT-Dosimetrie einen wassergefüllten Blasenkatheter, so dass die Urethraparameter zuverlässig bestimmt werden konnten. Da mit dem validierten Instrument des gesamten IPSS keine Zusammenhänge zu den Dosisparametern der Urethra bestehen und bei Betrachtung der einzelnen Bestandteile des IPSS nur eine einzige der sieben Einflussgrößen mit einer einzigen der sechs harntraktspezifischen Zielgrößen (Dosis auf 1 / 5 / 10 cm² der Urethra und der Harnblase) korreliert ist, entbehrt die gezogene Schlussfolgerung jedoch einer soliden Datengrundlage. Der fehlende Zusammenhang der Dosimetriewerte der Urethra mit dem IPSS steht in Übereinstimmung zu den Ergebnissen dieser Studie.

Auch Van Gellekom et al.⁸² finden keinen Zusammenhang (siehe Tabelle 29) zwischen Dosisparametern der Urethra (Maximaldosis in 1 / 2 / 5% der Urethra) und körperlichen

Nebenwirkungen oder Einschränkungen der Lebensqualität, die mit mehreren Fragebögen ermittelt wurden: Dem Fragebogen RAND-36⁶⁵, einem Fragebogen zur subjektiv empfundenen allgemeinen Gesundheit, dem EORTC QLQ-C30²⁴, einem Lebensqualitätsfragebogen für Krebspatienten, dem EORTC QLQ-PR25²⁵, einem prostataspezifischen Fragebogen zur Lebensqualität und einer Zusammenstellung von Fragebögen durch die AUA (American Urological Association). In letzterer sind neben dem IPSS noch der Symptom Problem Index und der BPH Impact Index enthalten, zwei Fragebögen, die die psychische und gesundheitliche Beeinträchtigung der Patienten durch die Symptome erfassen sollen⁸. Die Erhebungszeitpunkte waren vor der Implantation, 4 Wochen, 6 Monate, 1 und 2 Jahre nach der Seedsimplantation. Zur Erfassung der Urethraparameter wurde bei den ersten 44 von 127 Patienten ein Blasenkatheter gelegt.

Auch bei Brown et al.¹⁰ ist die Peak-Dosis auf die Urethra nach im Mittel 19 Monaten nicht mit den Nebenwirkungen am Harntrakt korreliert.

Ebenso ist bei Crook et al.¹⁷ die maximale Dosis auf die Urethra bei Patienten, die innerhalb eines mittleren Beobachtungszeitraumes von 13 Monaten nach der Implantation einen akuten Harnverhalt entwickelten, nicht signifikant unterschiedlich von der bei Patienten ohne diese starke Nebenwirkung. Es wurde für mindestens 3 Monate prophylaktisch Alpha-Blocker eingesetzt.

Wallner et al.⁸⁴ finden einen Zusammenhang der maximalen Dosis auf die Mitte der Urethra mit langfristigen Nebenwirkungen am Harntrakt, gemessen mit einer modifizierten RTOG-Skala (siehe Anhang C). Auch die Länge der Urethra, die mehr als 400 Gy erhielt, habe einen Zusammenhang zu den Nebenwirkungen, woraus diese Dosis als empfohlener Grenzwert für die Bestrahlung der zentralen Urethra abgeleitet wird. Zur Ermittlung der Langzeit-Nebenwirkungen wurde der höchste Nebenwirkungsscore gezählt, der mindestens ein Jahr nach der Implantation ermittelt wurde. Die Daten stützen sich allerdings auf nur 21 Patienten, bei denen zur CT-Dosimetrie ein Blasenkatheter gelegt wurde. Somit ist die Datenbasis zu gering für statistisch signifikante Aussagen.

Anhand dieser Studie und unter Berücksichtigung der aufgeführten Literatur lässt sich die Frage, ob und wie Dosisparameter der Urethra mit Nebenwirkungen zusammenhängen, nicht eindeutig beantworten. Zu diesem Ergebnis kommt auch eine Expertengruppe der

European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO), der European Association of Urology (EAU) und der European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)³. Dies mag an dem komplexen Sachverhalt liegen, durch den sich die Studien in vielen Rahmenbedingungen wie eine vorherige Hormontherapie, die Auswahl der Patienten für die Seedstherapie, die verwendete Plandosis, die Sichtbarmachung der Urethra und dem Zeitpunkt der CT-Dosimetrie unterscheiden. Des Weiteren werden sehr unterschiedliche Dosisparameter erfasst und als Einflussfaktoren auf die Nebenwirkungen untersucht, da es für die Urethra diesbezüglich keine eindeutigen Empfehlungen gibt (siehe auch Kapitel 5.1.4). Auch die Zielgrößen, also die Nebenwirkungen, werden sehr unterschiedlich erfasst und klassifiziert (siehe auch Kapitel 5.2.4). Manche Untersuchungen ziehen objektivierbare Zielgrößen heran, wie z.B. eine nötige medizinische Intervention bei akutem Harnverhalt. Solche Größen unterliegen weniger stark der Subjektivität, greifen jedoch für eine allgemeine Beschreibung der Nebenwirkungen zu kurz.

Auch die Erhebungszeitpunkte für frühe und späte Nebenwirkungen sind nicht einheitlich festgelegt, obwohl frühere Studien gezeigt haben, dass sich die Nebenwirkungsraten im Verlauf stark ändern.

Ein weiteres Problem ist oftmals die statistische Aussagekraft durch eine zu geringe Anzahl der Patienten, insbesondere dann, wenn es um schwere und damit seltenere Nebenwirkungen geht.

Unabhängig von diesen Problemen der Erfassung eines möglichen Zusammenhanges und der Vergleichbarkeit der Studien untereinander ist es möglich, dass überhaupt kein Zusammenhang zwischen der Höhe der Dosis auf die Urethra und den Nebenwirkungen besteht, oder dass dieser so schwach ist, dass er von anderen, mächtigeren Einflussfaktoren verdeckt wird. Andere diskutierte Einflussfaktoren sind zum Beispiel die Stärke der vorbestehenden Probleme am Harntrakt^{41,3,51,28,79}, das prätherapeutische Prostatavolumen^{83,43,3,40,28}, damit verbunden oder unabhängig davon die Anzahl der verwendeten Seeds^{9,87} oder Nadeln^{9,87,40} oder eine vorhergehende Hormontherapie⁹, sowie die Homogenität der Dosisverteilung oder die Erfahrung des Strahlentherapeuten⁸⁸ und die Anzahl der Manipulationen an den Nadeln, die während der Implantation zur genauen Positionierung der Seeds vor- und zurückgeschoben werden müssen²³.

5.2.3 Stärken und Schwächen der Studie

5.2.3.1 Rahmenbedingungen

In der Diskussion zur Fragestellung 1 (siehe Kapitel 5.1, hier insbesondere Kapitel 5.1.3) wurden schon wesentliche Stärken dieser Studie erläutert, wie zum Beispiel ein sehr homogenes und ausreichend großes Patientenkollektiv, die Kontrolle möglicher Störfaktoren, die sichere Detektion der Urethra in der CT durch das Legen eines Blasenkatheters und die Konturierung der Organgrenzen durch die gleiche Person bei allen Patienten (siehe Kapitel 5.1.3). Die Rücklaufquote der Fragebögen von 72% ist akzeptabel und ähnlich der anderer Studien^{49,12}, hätte aber möglicherweise durch einen zeitnahen Beginn der Befragung noch deutlich verbessert werden können, was eine Beeinflussung der Daten durch Selektion vermindert hätte.

5.2.3.2 Fragebögen

Durch das Verwenden von Fragebögen zur Datenerfassung liegen Daten vor, die durch das subjektive Erleben der Patienten beeinflusst sein können.

Körperliche Nebenwirkungen könnten teilweise auch objektiv erfasst werden, zum Beispiel durch die Häufigkeit einer nötigen Katheterisierung oder die Dauer einer medikamentösen Therapie. Solche Daten, die sich an medizinischen Eingriffen orientieren, beschreiben aber naturgemäß nur die schweren Nebenwirkungen und vernachlässigen damit die häufigen, leichten Einschränkungen. Außerdem ist auch hier eine gewisse Subjektivität durch unterschiedliche Indikationsstellungen für eine Therapie nicht auszuschließen.

Der Fragebogen IPSS ist ein validierter und häufig eingesetzter Fragebogen. Die Ergebnisse des IPSS und seines Lebensqualitätsindex sind daher verlässlich interpretierbar und gut vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien. Für die Beurteilung der Lebensqualität wurden hier außerdem einige Fragen zur von Miktionsymptomen beeinflussten Lebensqualität gestellt (M-LQ). Diese Fragen orientieren sich an den harntraktspezifischen Fragen des EORTC QLQ-PR25²⁵. Dieser Fragebogen in seiner Gesamtheit wird als ergänzendes Modul zum Kernfragebogen EORTC QLQ-C30²⁴ angeboten und ist für diese Verwendung validiert. Da der Umfang des angewandten Fragebogens durch eine komplette Verwendung des EORTC QLQ-C30 mit dem EORTC QLQ-PR25 unter Berücksichtigung der doppelten Ausführung zur Erfassung der Zeitpunkte 1 und 2 sehr groß geworden wäre und viele für die vorliegenden Fragestellungen irrelevante Gesichtspunkte erfasst hätte, wurde nur der Teil der Fragen verwendet, die sich auf den Harntrakt beziehen. Somit liegt aber für

die angewandte Form keine Validierung vor und es waren daher auch keine Interpretationsbereiche definiert. In dieser Studie wurden deswegen die vorgegebenen Interpretationsbereiche des IPSS in gleicher Relation auf die zusätzlichen Fragen zur Lebensqualität und den Lebensqualitätsindex übertragen. Eine mögliche Verzerrung der Interpretation durch diese nicht validierte Einteilung muss bedacht werden.

Eine weitere Schwäche ist die retrospektive Erhebung der Nebenwirkungen, insbesondere der frühen Nebenwirkungen und der prätherapeutischen Symptome. Auch wenn davon ausgegangen werden kann, dass die körperlichen und psychischen Beeinträchtigungen in einer wichtigen Lebensphase wie der Behandlung einer Krebserkrankung sehr genau registriert werden, müssen gewisse Verfälschungen durch die Erinnerung an im Mittel über 2 Jahre Zurückliegendes angenommen werden. Des Weiteren sind die prätherapeutischen Symptome nicht bei allen Patienten mithilfe eines IPSS erfasst worden, sondern wurden in einer Frage erfasst und nur bei Angabe von Symptomen, wenn möglich, mit dem IPSS bewertet, sodass Verzerrungen durch die unterschiedlichen Messmethoden und die nicht hundertprozentige Erfassung möglich sind.

5.2.3.3 Datenauswertung

Durch die Anwendung der multiplen linearen Regression und der Untersuchung aller Kombinationen von Einfluss- und Zielgrößen in dieser Studie ist eine tiefgehende statistische Analyse gesichert. Mithilfe der multiplen linearen Regression können auch möglicherweise korrelierte Einflussgrößen, wie hier zum Beispiel das Prostatavolumen und die Anzahl der verwendeten Nadeln, untersucht werden.

Wird die multiple lineare Regression in einem „Direkt“-Modus durchgeführt, sind dabei die Kombinationen der Einflussgrößen festgelegt. Bei dem „Schrittweise“ („step-by-step“-Modus dagegen wird die Aufnahme der Einflussgrößen ins Modell nach ihrem Einfluss auf die Zielgröße entschieden. Der hier verwendete „Direkt“-Modus hat gegenüber dem häufig verwendeten „Schrittweise“-Modus den Vorzug, dass die Reihenfolge der Parameter keine Rolle für die statistische Berechnung spielt. Die längere Rechenzeit wurde für diesen Vorzug in Kauf genommen.

Durch die Analyse von Konfidenzintervallen und die Untersuchung der Daten auf Grenzwerte in der Dosimetrie, deren Einhaltung eine Verbesserung der Nebenwirkungsraten bewirkt, wurde die Auswertung unter klinischen Gesichtspunkten ausgeführt.

5.2.3.4 Mögliche Störgrößen

Bezüglich der Nebenwirkungen ist die Medikation mit Alpha-Blockern, die bei Bedarf verordnet wurde, eine mögliche nicht kontrollierte Störgröße. Es wird angenommen, dass bei diesem therapeutischen Einsatz der Medikation mehr Nebenwirkungen am Harntrakt auftreten als bei prophylaktischer Gabe⁵². Dies muss im Vergleich mit anderen Studien berücksichtigt werden. Außerdem ist trotz der definierten Indikation für Alpha-Blocker eine personelle Komponente sowohl vom Arzt als auch vom Patienten bei der Verordnung nicht auszuschließen.

Neben den genannten Schwierigkeiten bei der Verwendung von Fragebögen liegt eine mögliche Quelle für Verzerrungen der Daten in der nicht vollständigen Rücklaufquote und den nicht auswertbaren Fragebögen (siehe Kapitel 3.3.4).

Eine weitere mögliche Störgröße auf die postoperativ erfassten Nebenwirkungen sind die schon vor der Seedstherapie bestehenden geringen Miktions Symptome. Sie wurden durch eine Frage auf den versendeten Fragebögen ermittelt und ggf. durch die Erhebung eines IPSS quantifiziert. Dadurch kann der Einfluss der prätherapeutischen Symptome abgeschätzt werden, wenn auch weniger genau als es durch ein Einbeziehen eines prätherapeutisch erhobenen IPSS-Wertes als Störgröße in die Statistik möglich wäre.

Als weitere mögliche Confounder für körperliche Symptome am Harntrakt wurden das Alter der Patienten und das prätherapeutische Prostatavolumen kontrolliert.

Für die Erfassung der durch die Therapie beeinflussten Lebensqualität wäre eine altersbezogene Kontrollgruppe von Prostatakarzinompatienten ohne Therapie wünschenswert. Da sich jedoch die Patienten, die sich für die Möglichkeit des „Aktiven Beobachtens“ des Prostatakarzinoms entscheiden, bezüglich ihrer Lebenserwartung und den Begleiterkrankungen meist deutlich von den mit Seeds behandelten Patienten unterscheiden, ist es schwer, eine verlässliche Kontrollgruppe heranzuziehen. Auch gibt es so viele weitere die empfundene Lebensqualität beeinflussende Faktoren, wie zum Beispiel die persönlichen Ziele und Erwartungen, die Kultur und Wertmaßstäbe⁸¹, die psychische Verfassung und das soziale Umfeld, dass sie unmöglich in ihrer Gesamtheit erfasst werden können.

5.2.3.5 Vergleichbarkeit mit anderen Studien

Durch die verschiedenen Therapiemöglichkeiten, deren Kombinationen und die unterschiedliche Durchführung, was zum Beispiel das Isotop oder die Plandosis betrifft, ist die Beurteilung der Seedstherapie recht komplex. Die Fülle von unterschiedlichen Dosisparametern, die als Einflussgröße zur Beschreibung von Nebenwirkungen untersucht

werden, die unterschiedlichen Erhebungszeitpunkte der Nebenwirkungen und die verschiedenen verwendeten Fragebögen zu deren Erfassung vermindern die Vergleichbarkeit der Studien untereinander noch mehr. (Zur Erfassung der Nebenwirkungen siehe auch Kapitel 5.2.4). Diese Faktoren können auch zu der weiten Spanne von ermittelten Nebenwirkungsraten in der Literatur beitragen. Diesen Einfluss der verschiedenen Implantationstechniken sieht auch McElveen⁴⁹. Da Studien der therapeutischen Anwendung nachgeordnet sind, kann hier jedoch naturgemäß keine Vereinheitlichung erzwungen werden. Möglicherweise ergibt sie sich, wenn sich einzelne Formen der Seedstherapie und ihrer Evaluierung in der Zukunft als überlegen erweisen.

5.2.4 Ausblick

Eine einheitliche und valide Erfassung körperlicher Nebenwirkungen und gesundheitsbezogener Lebensqualität würde einen wichtigen Beitrag leisten zu einer am Patienten orientierten Evaluation des Therapieerfolges.

Bezüglich der Klassifizierung körperlicher Nebenwirkungen gibt es Empfehlungen der American Brachytherapy Society (ABS)⁵⁷ und von einer interdisziplinären Expertenkommission der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und der Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU) in Zusammenarbeit mit den Berufsverbänden beider Fachgruppen⁸⁶. Die ABS empfiehlt für die Nebenwirkungen am Harntrakt den IPSS zu verwenden und zusätzlich die Symptome Dysurie, Makrohämaturie, Harnverhalt, Harninkontinenz, sowie den Einsatz von Alpha-Blockern und krampflösenden Medikamenten zu erfassen. Teilweise können die zusätzlich zu erfassenden Symptome durch die National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (siehe Anhang C) weiter quantifiziert werden⁵⁷.

Die Expertenkommission der DEGRO und DGU empfiehlt für die Erfassung von Miktionsymptomen ebenfalls die Verwendung des IPSS. Außerdem solle in regelmäßigen Abständen eine Untersuchung des Urinstatus, der Urodynamik, eine Evaluation der Kontinenz und eine Restharnmessung erfolgen⁸⁶. Würde die Erfassung der Nebenwirkungen sich in Zukunft nach diesen Empfehlungen richten, könnte die Vergleichbarkeit der Studien untereinander entschieden verbessert werden, so dass die Erkenntnisse mehrerer Studien im Überblick bewertet werden könnten.

Zur Erfassung der Lebensqualität von Tumorpatienten existiert aktuell kein Fragebogen, der als Gold-Standard angesehen werden kann⁴. Zu favorisieren wäre ein modular aufgebauter Fragebogen wie der EORTC-QLQ²¹, der das Eingehen auf die jeweils von der Krankheit betroffenen Symptombereiche erlaubt⁴. Außerdem gibt es Bestrebungen, den Patienten selbst die erfassten Parameter nach seiner Priorität gewichten zu lassen, so dass eine individuellere Form der Erfassung der Lebensqualität erreicht wird. Da das Empfinden der Lebensqualität, oder genauer des subjektiven Gesundheitszustandes⁴², ein dynamischer Prozess ist⁴, sind eine Standardisierung der Erhebungszeitpunkte und eine mehrmalige, standardisierte Erhebung der Zielgrößen⁷⁴ sinnvoll.

6. Abkürzungsverzeichnis

95%-KI	95%-Konfidenzintervall (=MW ± 2SD)
a	Jahr(e)
ABS	American Brachytherapy Society
AUA	American Urological Association
AUR	Acute urinary retention: akuter Harnverhalt
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
CRP	C-reaktives Protein (Entzündungsparameter)
CT	Computertomographie
d	Tag(e)
D1 U / D10 U / D30 U	Dosis, die 1 / 10 / 30 % des Volumens der Urethra mindestens erhalten
D90 P	Dosis, die 90% des Volumens der Prostata mindestens erhalten
DEGRO	Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie
DGU	Deutschen Gesellschaft für Urologie
Dmax U	Maximaldosis auf die Urethra
EAU	European Association of Urology
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EORTC QLQ-C30	EORTC core questionnaire (allgemeiner Fragebogen zur Lebensqualität)
EORTC QLQ-PR25	EORTC prostate cancer module (prostataspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität)
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology
Gy	Gray
intra	aus der intraoperativen Dosimetrie, basierend auf US-Daten
IPSS-LQ1 / IPSS-LQ2	Lebensqualitätsindex des IPSS zum Zeitpunkt 1 / 2
IPSS1 / IPSS2	International Prostate Symptom Score zum Zeitpunkt 1 / 2
m	Monat(e)

Kapitel 6: Abkürzungsverzeichnis

M-LQ1 / M-LQ2	zusätzliche Fragen zur von Miktionsymptomen beeinflussten Lebensqualität
Max	Maximalwert
Min	Minimalwert
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
MW ± 2SD	Mittelwert ± 2 Standardabweichungen = 95%-Konfidenzintervall
n Nadeln	Anzahl der verwendeten Nadeln
n Seeds	Anzahl der verwendeten Seeds
NCI	NCI (National Cancer Institute) Common Toxicity Criteria
n _{FS1}	Anzahl der verwendeten Patientendatensätze für Fragestellung 1
n _{FS2}	Anzahl der verwendeten Patientendatensätze für Fragestellung 2
post	aus der postoperativen Dosimetrie, basierend auf CT-Daten
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
PVol	prätherapeutisches Prostata-volumen in cm ³
R	Regressionsgrad
R ² (korr)	korrigierter quadrierter Regressionsgrad
RAND-36	RAND-36 generic health survey
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group, in Tabelle 29: RTOG acute / late radiation morbidity scoring criteria
SD	Standard deviation, Standardabweichung
TRUS	Transurethraler Ultraschall
TURP	Transurethrale Prostatektomie
V100 P / V150 P / V200 P	Prozentsatz des Volumens der Prostata, das mit mindestens 100 / 150 / 200 % der Plandosis bestrahlt wird
V100 U / V150 U / V200 U	Prozentsatz des Volumens der Urethra, das mit mindestens 100% der Plandosis bestrahlt wird
w	Woche(n)
Zeitpunkt 1	eine Woche nach der Seeds-Implantation
Zeitpunkt 2	2 Jahre nach der Seeds-Implantation, bzw. zum Zeitpunkt des Erhalts des Fragebogens

7. Quellenverzeichnis

1. Al-Booz H, Ash D, Bottomley DM, Carey BM (1999) Short-term morbidity and acceptability of 125iodine implantation for localized carcinoma of the prostate. *British Journal of Urology International* 83: 53-56
2. Arbeitsgemeinschaft Nebenwirkungen und Supportivtherapie (DEGRO, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie), Klassifikationssystem RTOG/EORTC, Internetauftritt <http://nw-suppo.de/index.php?locid=45>, Zugriff am 07.09.2009
3. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, Group EUB, Group ER (2000) ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiotherapy & Oncology* 57: 315-21
4. Aulbert, E and Nauck, F and Radbruch, L (eds) (2008) *Lehrbuch der Palliativmedizin*. 2. Auflage. Schattauer
5. Badiozamani KR, Wallner K, Cavanagh W, Blasko J (1999) Comparability of CT-based and TRUS-based prostate volumes. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 43: 375-8
6. Bailar JC, Hoaglin DC (eds) (2009) *Medical Uses of Statistics*. 3rd edition. Wiley John & Sons
7. Bamberg G, Baur F, Krapp M (2006) *Statistik*. 13. Auflage. Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH
8. Barry MJ, Fowler FJ Jr, O'Leary MP, Bruskewitz RC, Holtgrewe HL, Mebust WK (1995, Apr) Measuring disease-specific health status in men with benign prostatic hyperplasia. Measurement Committee of The American Urological Association. *Med Care* 33: AS145-55
9. Bottomley D, Ash D, Al B Qaisieh, Carey B, Joseph J, St S Clair, Gould K (2007) Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiotherapy & Oncology* 82: 46-49
10. Brown D, Colonias A, Miller R, Benoit R, Cohen J, Arshoun Y, Galloway M, Karlovits S, Wu A, Johnson M, Quinn A, Kalnicki S (2000) Urinary morbidity with a modified peripheral loading technique of transperineal (125)i prostate implantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 47: 353-60
11. Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung (2005) *Permanente interstitielle Brachytherapie (Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom Ein Health Technology Assessment der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung*, Internetauftritt <http://bundesaeztekammer.de/downloads/70b.pdf>, Zugriff am 02.10.2008
12. Buron C, Le B Vu, Cosset PP J-M, Peiffert D, Delannes M, Flam T, Guerif S, Salem N, Chauveinc L, Livartowski A (2007) Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 67: 812-822
13. Bühl, A and Zöfel, P (2004) *SPSS 12. Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows*. 9. Auflage. Pearson Studium
14. Chauveinc L, Flam T, Solignac S, Thiounn N, Firmin F, Debre B, Rosenwald PP J-C, Cosset J (2004) Prostate cancer brachytherapy: is real-time ultrasound-based dosimetry predictive of subsequent CT-based dose distribution calculation? A study of 450 patients by the Institut Curie/Hospital Cochin (Paris) Group. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 59: 691-695

15. Chew M, Xue J, Houser C, Mistic V, Cao J, Cornwell T, Handler J, Yu Y, Gressen E (2009) Impact of transrectal ultrasound- and computed tomography-based seed localization on postimplant dosimetry in prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 8: 255-64
16. Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity Criteria Of The Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) And The European Organisation For Research And Treatment Of Cancer (EORTC). *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 31: 1341-1346
17. Crook J, McLean M, Catton C, Yeung I, Tsihlias J, Pintilie M (2002) Factors influencing risk of acute urinary retention after TRUS-guided permanent prostate seed implantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 52: 453-60
18. Crook J, Toi A, McLean M, Pond G (2002) The utility of transition zone index in predicting acute urinary morbidity after 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 1: 131-137
19. Desai J, Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C, DeWyngaert JK (1998) Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiation Oncology Investigations* 6: 135-41
20. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V., IPSS International Prostate Symptom Score, Internetauftritt <http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/Ipss.pdf>, Zugriff am 16.09.2009
21. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (2009) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms
22. Dubois DF, Prestidge BR, Hotchkiss LA, Bice WS Jr, Prete JJ (1997) Source localization following permanent transperineal prostate interstitial brachytherapy using magnetic resonance imaging. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 39: 1037-41
23. Eapen L, Kayser C, Deshaies Y, Perry G, Choan E, Morash C, Cygler JE, Wilkins D, Dahrouge S (2004) Correlating the degree of needle trauma during prostate brachytherapy and the development of acute urinary toxicity. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 59: 1392-4
24. EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer (1995) EORTC QLQ-C30 (version 3), Internetauftritt http://groups.eortc.be/qol/downloads/modules/specimen_20qlq_c30.pdf, Zugriff am 8.10.2009
25. EORTC European Organisation for Research and Treatment of Cancer (1999) EORTC QLQ-PR25, Internetauftritt http://groups.eortc.be/qol/downloads/modules/specimen_20qlq_pr25.pdf, Zugriff am 8.10.2009
26. Fuller DB, Jin H, Koziol JA, Feng AC (2005) CT-ultrasound fusion prostate brachytherapy: a dynamic dosimetry feedback and improvement method. A report of 54 consecutive cases. *Brachytherapy* 4: 207-216
27. Fuller DB, Jin H (2007) Computed tomography-ultrasound fusion brachytherapy: description and evolution of the technique. *Brachytherapy* 6: 272-9
28. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S (1999) Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 45: 59-67
29. Griebeling TL, Williams RD (1996) Staging of incidentally detected prostate cancer: role of repeat resection, prostate-specific antigen, needle biopsy, and imaging. *Seminars in Urologic Oncology* 14: 156-64
30. Hartung J (2005) Statistik Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik. Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH
31. Hilaris BS (1997) Brachytherapy in cancer of the prostate: an historical perspective. *Seminars in Surgical Oncology* 13: 399-405

32. Igidbashian L, Donath D, Carrier LS J-F, Hervieux Y, David S, Bahary TD J-P (2008) Poor predictive value of intraoperative real-time dosimetry for prostate seed brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 72: 605-609
33. Ishiyama H, Kitano M, Satoh T, Niibe Y, Uemae M, Fujita T, Baba S, Hayakawa K (2006) Difference in rectal dosimetry between pre-plan and post-implant analysis in transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Radiotherapy & Oncology* 78: 194-8
34. Jacobs BL, Gibbons EP, Smith RP, Beriwal S, Komanduri K, Benoit RM (2008) Comparison between real-time intra-operative ultrasound-based dosimetry and CT-based dosimetry for prostate brachytherapy using Cesium-131. *Technology in Cancer Research & Treatment* 7: 463-470
35. Jani AB, Hellman S (2003) Early prostate cancer: clinical decision-making. *Lancet* 361: 1045-1053
36. Kaplan ID, Meskell P, Oldenburg NE, Saltzman B, Kearney GP, Holupka EJ (2006) Real-time computed tomography dosimetry during ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 5: 147-151
37. Kooy HM, Cormack RA, Mathiowitz G, Tempany C, D'Amico AV (2000) A software system for interventional magnetic resonance image-guided prostate brachytherapy. *Computer aided surgery: official journal of the International Society for Computer Aided Surgery* 5: 401-413
38. Krebsinformationsdienst (2008) Prostatakarzinom, Therapieverfahren: Bestrahlung, Internetauftritt <http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/prostatakrebs/behandlung-bestrahlung.php>, Zugriff am 30.09.2008
39. Lee H, D'Souza W, Yamal J, Pollack A, Lee A, Palmer M, Kuban D (2003) Dosimetric consequences of using a surrogate urethra to estimate urethral dose after brachytherapy for prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 57: 355-361
40. Lee N, Wu CS, Brody R, Laguna JL, Katz AE, Bagiella E, Ennis RD (2000) Factors predicting for postimplantation urinary retention after permanent prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 48: 1457-60
41. Lehrer S, Cesaretti J, Stone NN, Stock RG (2006) Urinary symptom flare after brachytherapy for prostate cancer is associated with erectile dysfunction and more urinary symptoms before implantation. *British Journal of Urology International* 98: 979-981
42. Leplège A, Hunt S (1997) The problem of quality of life in medicine. *JAMA : The Journal of the American Medical Association* 278: 47-50
43. Locke J, Ellis W, Wallner K, Cavanagh W, Blasko J (2002) Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy: a prospective study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 52: 712-9
44. Lohr, F and Wenz, F (eds) (2007) *Strahlentherapie kompakt*. 2. Auflage. Elsevier
45. Mangar SA, Huddart RA, Parker CC, Dearnaley DP, Khoo VS, Horwich A (2005) Technological advances in radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer. *European Journal of Cancer* 41: 908-921
46. Martin RJ A-G, Beaulieu L, Pouliot J, Harel F, Vigneault E (2007) Permanent prostate implant using high activity seeds and inverse planning with fast simulated annealing algorithm: A 12-year Canadian experience. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 67: 334-341
47. Maurer U, Wiegel T, Hinkelbein W, Eble MJ (2002) Interstitial brachytherapy with permanent seed implants in early prostate cancer. *Frontiers of Radiation Therapy and Oncology* 36: 166-70
48. Mayer H (2007) *Pflegeforschung anwenden*. 2. Auflage. Facultas.wuv

49. McElveen TL, Waterman FM, Kim H, Dicker AP (2004) Factors predicting for urinary incontinence after prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 59: 1395-1404
50. McNeely LK, Stone NN, Presser J, Chircus JH, Stock RG (2004) Influence of prostate volume on dosimetry results in real-time 125I seed implantation. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 58: 292-299
51. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT (2000) Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 47: 121-8
52. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Galbreath RW (2002) Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy. *Urology* 60: 650-5
53. Merrick GS, Butler WM, Tollenaar BG, Galbreath RW, Lief JH (2002) The dosimetry of prostate brachytherapy-induced urethral strictures. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 52: 461-468
54. Meschede D (2001) *Gerthsen Physik*. 21. Auflage. Springer
55. Moerland MA, van Deursen MJH, Elias SG, van M Vulpen, Jürgenliemk IM Schulz, Battermann JJ (2009) Decline of dose coverage between intraoperative planning and post implant dosimetry for I-125 permanent prostate brachytherapy: comparison between loose and stranded seed implants. *Radiotherapy & Oncology* 91: 202-6
56. Nag S, Bice W, DeWyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y (2000) The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 46: 221-30
57. Nag S, Ellis RJ, Merrick GS, Bahnson R, Wallner K, Stock R, Society AB (2002) American Brachytherapy Society recommendations for reporting morbidity after prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 54: 462-70
58. Nag S, Shi P, Liu B, Gupta N, Bahnson RR, Wang JZ (2008) Comparison of real-time intraoperative ultrasound-based dosimetry with postoperative computed tomography-based dosimetry for prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 70: 311-317
59. NCI National Cancer Institute (1999) Common Toxicity Criteria (CTC) Version 2.0, Internetauftritt http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcv20_4-30-992.pdf, Zugriff am 01.10.2009
60. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A (2004) A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncologica* 43: 316-381
61. Ohashi T, Yoroza A, Toya K, Saito S, Momma T, Nagata H, Kosugi M, Shigematsu N, Kubo A (2007) Comparison of intraoperative ultrasound with postimplant computed tomography--dosimetric values at Day 1 and Day 30 after prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 6: 246-53
62. Pinkawa M, Fishedick K, Piroth MD, Gagel B, Borchers H, Jakse G, Eble MJ (2006) Health-related quality of life after permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: correlation with postimplant CT scan parameters. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft* 182: 660-665
63. Pinkawa M, Asadpour B, Piroth MD, Gagel B, Klotz J, Fishedick K, Borchers H, Jakse G, Eble MJ (2009) Rectal dosimetry following prostate brachytherapy with stranded seeds--comparison of transrectal ultrasound intra-operative planning (day 0) and computed tomography-postplanning (day 1 vs. day 30) with special focus on sources placed close to the rectal wall. *Radiotherapy & Oncology* 91: 207-12
64. Putz R, Pabst R (2004) *Sobotta Atlas der Anatomie des Menschen*. 21. Auflage. Elsevier

65. RAND Health, RAND 36-Item Health Survey 1.0 Questionnaire Items, Internetauftritt http://rand.org/health/surveys_tools/mos/mos_core_36item_survey.html, Zugriff am 8.10.2009
66. RTOG Radiation Therapy Oncology Group, Soma Evaluation, Internetauftritt <http://rtog.org/members/toxicity/soma.pdf>, Zugriff am 07.09.2009
67. Rübber H (2007) Uroonkologie. 4. Auflage. Springer
68. Salem N, Simonian M, Sauve R, Rosello R, Alzieu C, Gravis G, Maraninchi D, Bladou F (2003) Predictive factors of acute urinary morbidity after iodine-125 brachytherapy for localised prostate cancer: a phase 2 study. *Radiotherapy & Oncology* 66: 159-65
69. Schadendorf D, Queißer von Steinkopff W (eds) (2007) Krebsfrüherkennung: Allgemeine und spezielle Aspekte der sekundären Prävention maligner Tumoren. 1. Auflage. Steinkopff
70. Siegsmund MJ, Maurer U, Weiss J, Georgi M, Alken P (2000) Oedematous swelling of the prostate as a result of seed implantation: impact on dosimetry in T1/T2 tumours. *Prostate Cancer Prostatic Diseases* 3: S37
71. Sobin LH, Wittekind C (eds) (2009) TNM Classification of Malignant Tumours Prostate (ICD-O C61), Internetauftritt <http://mrw.interscience.wiley.com/tnm/tnmc/articles/tnmc40/sect3.html>, Zugriff am 13.11.09
72. Solhjem MC, Davis BJ, Pisansky TM, Wilson TM, Mynderse LA, Herman MG, King BF, Geyer SM (2004) Prostate volume measurement by transrectal ultrasound and computed tomography before and after permanent prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 60: 767-76
73. Statistisches Bundesamt Deutschland (2007) Todesursachen, Sterbefälle männlich 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen, Internetauftritt <http://destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleMaennlich,templateId=renderPrint.psml/>, Zugriff am 16.09.2009 und am 11.10.2009
74. Steffens J, Stark E, Dohr A, Breitling P, Maurer U, Cupisti A, Haben B, Lichtenstein A, Kück M, Staib P, Wagenbach E (2008) Zertifizierte Prostatakarzinomzentren Neue Kooperationsmöglichkeiten zwischen Klinik und Praxis. *Urologe* 47: 930-934
75. Stokes SH, Real JD, Adams PW, Clements JC, Wuertzer S, Kan W (1997) Transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation for organ-confined carcinoma of the prostate. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 37: 337-41
76. Stone NN, Hong S, Lo HV Y-C, Stock RG (2003) Comparison of intraoperative dosimetric implant representation with postimplant dosimetry in patients receiving prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 2: 17-25
77. Tanaka O, Hayashi S, Matsuo M, Nakano M, Uno H, Ohtakara K, Miyoshi T, Deguchi T, Hoshi H (2007) Effect of edema on postimplant dosimetry in prostate brachytherapy using CT/MRI fusion. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 69: 614-618
78. Taussky D, Austen L, Toi A, Yeung I, Williams T, Pearson S, McLean M, Pond G, Crook J (2005) Sequential evaluation of prostate edema after permanent seed prostate brachytherapy using CT-MRI fusion. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 62: 974-80
79. Terk MD, Stock RG, Stone NN (1998) Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *The Journal of Urology* 160: 1379-82
80. The University of Michigan (2002) Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) 2.2002, Internetauftritt <http://roadrunner.cancer.med.umich.edu/epic/EPIC-2.2002.pdf>, Zugriff am 1.10.2009

81. The WHOQOL Group (1995) The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social Science & Medicine* 41:1403-9
82. Van Gellekom MPR, A MM, Van M Vulpen, Wijrdeman HK, Battermann JJ (2005) Quality of life of patients after permanent prostate brachytherapy in relation to dosimetry. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 63: 772-780
83. Van Tol- Geerdink JJ, Stalmeier PFM, Pasker-de PCM Jong, Huizenga H, van Lin ENJT, Schimmel EC, Leer JW, van Daal WAJ (2006) Systematic review of the effect of radiation dose on tumor control and morbidity in the treatment of prostate cancer by 3D-CRT. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 64: 534-543
84. Wallner K, Roy J, Harrison L (1995) Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 32: 465-71
85. Wei JT, Dunn RL, Litwin MS, Sandler HM, Sanda MG (2000, Dec) Development and validation of the expanded prostate cancer index composite (EPIC) for comprehensive assessment of health-related quality of life in men with prostate cancer. *Urology* 56: 899-905
86. Wirth MP, Herrmann T, Alken P, Kovacs G, Müller H, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhäuser K (2002) Recommendations for permanent, interstitial brachytherapy alone in localized prostate carcinoma. *Urologe A* 41: 369-73
87. Wust P, von DW Borczykowski, Henkel T, Rosner C, Graf R, Tilly W, Budach V, Felix R, Kahmann F (2004) Clinical and physical determinants for toxicity of 125-I seed prostate brachytherapy. *Radiotherapy & Oncology* 73: 39-48
88. Wust P, Postrach J, Kahmann F, Henkel T, Graf R, Cho CH, Budach V, Böhmer D (2008, May) Postimplantation analysis enables improvement of dose-volume histograms and reduction of toxicity for permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71: 28-35
89. Xue J, Waterman F, Handler J, Gressen E (2006) The effect of interobserver variability on transrectal ultrasonography-based postimplant dosimetry. *Brachytherapy* 5: 174-182
90. Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, Raben A, Hollister T, Wolfe T, Grann A, Gaudin P, Fuks Z, Leibel SA (1999) Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *Journal of Clinical Oncology* 17: 517-522.
91. Zelefsky MJ, Hollister T, Raben A, Matthews S, Wallner KE (2000) Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 47: 1261-6

Anhang

A. TNM-Klassifikation des Prostatakarzinoms

TNM Classification of Malignant Tumours Prostate (ICD-O C61)⁷¹

TX. Primary tumour cannot be assessed

T0. No evidence of primary tumour

T1. Clinically inapparent tumour not palpable or visible by imaging

T1a. Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected

T1b. Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected

T1c. Tumour identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)

T2. Tumour confined within prostate

T2a. Tumour involves one half of one lobe or less

T2b. Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes

T2c. Tumour involves both lobes

T3. Tumour extends through the prostatic capsul

T3a. Extracapsular extension (unilateral or bilateral)

T3b. Tumour invades seminal vesicle(s)

T4. Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder neck, external sphincter, rectum, levator muscles, or pelvic wall

NX. Regional lymph nodes cannot be assessed

N0. No regional lymph node metastasis

N1. Regional lymph node metastasis

MX. Distant metastasis cannot be assessed

M0. No distant metastasis

M1. Distant metastasis

M1a. Non-regional lymph node(s)

M1b. Bone(s)

M1c. Other site(s)

B. Brief und Fragebögen dieser Studie

Dr. Uwe Maurer
St.Antonius-Hospital Eschweiler

Dr. Gerd Straßmann
Universitätsklinikum Gießen-Marburg

Hanna Podewski
Medizinstudentin

02.03.2008

Guten Tag Herr

hiermit senden wir Ihnen einen Fragebogen zu ihrem Befinden vor, während und nach ihrer Strahlentherapie des Prostatakarzinoms.

Wir, das sind Herr Dr. Maurer, der bei Ihnen die Implantation der Seeds durchgeführt hat, Herr Dr. Straßmann, Strahlenmediziner an der Universitätsklinik Marburg und Hanna Podewski, eine angehende Ärztin, die diese Studie im Rahmen ihrer Doktorarbeit unter Betreuung von Herrn Dr. Straßmann und Herrn Dr. Maurer durchführt.

Wir sind verpflichtet, die Therapiefolgen zu untersuchen, doch für Sie sind Ihre Angaben natürlich freiwillig. Solche Studien sind sehr hilfreich für die Weiterentwicklung solcher neuartigen Therapieformen und wir wären Ihnen daher sehr verbunden, wenn Sie den Fragebogen ausgefüllt an die Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Marburg zurücksenden würden.

Wir haben zwei Versionen des gleichen Fragebogens beigelegt und bitten Sie, die Angaben folgendermaßen zu machen: auf dem ersten Fragebogen geben Sie bitte die Symptome an, die Sie direkt nach der Therapie (in der Woche der Seed-Implantation) hatten und auf dem zweiten Fragebogen geben Sie bitte an, wie Sie sich zwei Jahre nach der Behandlung fühlten, bzw. - wenn die Behandlung weniger als zwei Jahre zurückliegt - wie Sie sich jetzt fühlen.

Die Rücksendeadresse lautet:
Klinik für Strahlentherapie, zu Händen von Hrn. Dr. Straßmann
Baldingerstraße
35043 Marburg

Bei Fragen können Sie sich gerne an mich wenden: Hanna Podewski 0175 62 15 23 5.

Vielen Dank!

Mit freundlichen Grüßen

Dr. Maurer

Dr. Straßmann

Fragebogen Nr.1

Dr. Maurer
Dr. Straßmann
Hanna Podewski

Name:

Geburtsdatum:

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen so aus, wie Sie sich direkt nach der Seeds-Implantation (ca. 1 Woche danach) gefühlt haben.

Bitte kreuzen Sie das entsprechende Feld an!	niemals	seltener als in einem von fünf Fällen	seltener als in der Hälfte der Fälle	ungefähr in der Hälfte der Fälle	in mehr als der Hälfte der Fälle	fast immer
Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?						
Wie oft mussten Sie innerhalb von zwei Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?						
Wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und wieder neu beginnen (Harnstottern) ?						
Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?						
Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?						
Wie oft mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?						
Wie oft sind Sie im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? (Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen.)	gar nicht	einmal pro Nacht	zweimal	dreimal	viermal	öfter als viermal

Bitte kreuzen Sie das entsprechende Feld an!	ausgezeichnet	zufrieden	überwiegend zufrieden	teils zufrieden, teils unzufrieden	unglücklich	sehr schlecht
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre Symptome beim Wasserlassen nicht mehr ändern würden?						

bitte wenden!

Fragebogen Nr.1

Dr. Maurer
Dr. Straßmann
Hanna Podewski

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen so aus, wie Sie sich direkt nach der Seeds-Implantation (ca. 1 Woche danach) gefühlt haben.

Bitte kreuzen Sie das entsprechende Feld an!	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?				
Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?				
Wenn Sie Harndrang verspürten, mussten Sie sich dann beeilen, auf die Toilette zu kommen?				
Hatten Sie Schwierigkeiten, genug Schlaf zu bekommen, weil Sie nachts häufig aufstehen mussten, um Wasser zu lassen?				
War es schwierig für Sie, aus dem Haus zu gehen, weil Sie in der Nähe einer Toilette bleiben mussten?				
Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?				
Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?				
Beantworten Sie diese Frage bitte nur, wenn Sie eine Inkontinenzhilfe tragen. Empfanden Sie es als Problem, eine Inkontinenzhilfe zu tragen?				
Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Blasenprobleme eingeschränkt?				

Hier ist noch Platz für weitere Angaben, wenn Sie das Gefühl haben, uns noch etwas mitteilen zu wollen:

Vielen Dank für Ihre Hilfe!

bitte wenden!

Fragebogen Nr.2

Dr. Maurer
Dr. Straßmann
Hanna Podewski

Name:

Geburtsdatum:

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen so aus, wie Sie sich **zwei Jahre nach der Behandlung** fühlten (bzw. wie Sie sich jetzt fühlen, falls Ihre Behandlung weniger als zwei Jahre zurückliegt).

Bitte kreuzen Sie das entsprechende Feld an!	niemals	seltener als in einem von fünf Fällen	seltener als in der Hälfte der Fälle	ungefähr in der Hälfte der Fälle	in mehr als der Hälfte der Fälle	fast immer
Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?						
Wie oft mussten Sie innerhalb von zwei Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?						
Wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und wieder neu beginnen (Harnstottern) ?						
Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?						
Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?						
Wie oft mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?						
Wie oft sind Sie im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? (Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen.)	gar nicht	einmal pro Nacht	zweimal	dreimal	viermal	öfter als viermal

Bitte kreuzen Sie das entsprechende Feld an!	ausgezeichnet	zufrieden	überwiegend zufrieden	teils zufrieden, teils unzufrieden	unglücklich	sehr schlecht
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre Symptome beim Wasserlassen nicht mehr ändern würden?						

bitte wenden!

Fragebogen Nr.2

Dr. Maurer
Dr. Straßmann
Hanna Podewski

Bitte füllen Sie diesen Fragebogen so aus, wie Sie sich **zwei Jahre nach der Behandlung** fühlten (bzw. wie Sie sich jetzt fühlen, falls Ihre Behandlung weniger als zwei Jahre zurückliegt).

Bitte kreuzen Sie das entsprechende Feld an!	überhaupt nicht	wenig	mäßig	sehr
Mussten Sie tagsüber häufig Wasser lassen?				
Mussten Sie nachts häufig Wasser lassen?				
Wenn Sie Harndrang verspürten, mussten Sie sich dann beeilen, auf die Toilette zu kommen?				
Hatten Sie Schwierigkeiten, genug Schlaf zu bekommen, weil Sie nachts häufig aufstehen mussten, um Wasser zu lassen?				
War es schwierig für Sie, aus dem Haus zu gehen, weil Sie in der Nähe einer Toilette bleiben mussten?				
Kam es bei Ihnen zu unwillkürlichem Harnabgang?				
Hatten Sie Schmerzen beim Wasserlassen?				
Beantworten Sie diese Frage bitte nur, wenn Sie eine Inkontinenzhilfe tragen. Empfanden Sie es als Problem, eine Inkontinenzhilfe zu tragen?				
Wurden Sie in Ihren täglichen Aktivitäten durch Ihre Blasenprobleme eingeschränkt?				

Nun bitten wir Sie noch um einige einmalige Angaben:

Hier bitte Ihre Angaben hineinschreiben!	nein	ja, folgende:
Hatten Sie eine Begleittherapie zur Seedsimplantation?		(z.B. Hormontherapie, zusätzlich externe Bestrahlung, ...)
Hatten Sie VOR der Seedsimplantation schon einmal Probleme mit der Blase oder mit dem Wasserlassen?		

Vielen Dank für Ihre Hilfe!

bitte wenden!

C. Fragebögen und Scores zur Evaluation von Miktionsproblemen

Harntraktspezifischer Teil des EPIC^{80,85}

URINARY FUNCTION

This section is about your urinary habits. Please consider **ONLY THE LAST 4 WEEKS**.

1. Over the **past 4 weeks**, how often have you leaked urine?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

2. Over the **past 4 weeks**, how often have you urinated blood?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

3. Over the **past 4 weeks**, how often have you had pain or burning with urination?

- More than once a day..... 1
- About once a day..... 2
- More than once a week..... 3 (Circle one number)
- About once a week..... 4
- Rarely or never..... 5

4. Which of the following best describes your urinary control **during the last 4 weeks**?

- No urinary control whatsoever..... 1
- Frequent dribbling..... 2 (Circle one number)
- Occasional dribbling..... 3
- Total control..... 4

5. How many pads or adult diapers per day did you usually use to control leakage **during the last 4 weeks**?

- None 0
- 1 pad per day..... 1
- 2 pads per day..... 2 (Circle one number)
- 3 or more pads per day..... 3

6. How big a problem, if any, has each of the following been for you **during the last 4 weeks**?

(Circle one number on each line)

	No Problem	Very Small Problem	Small Problem	Moderate Problem	Big Problem
a. Dripping or leaking urine	0	1	2	3	4
b. Pain or burning on urination.....	0	1	2	3	4
c. Bleeding with urination.....	0	1	2	3	4
d. Weak urine stream or incomplete emptying.....	0	1	2	3	4
e. Waking up to urinate.....	0	1	2	3	4
f. Need to urinate frequently during the day	0	1	2	3	4

7. Overall, how big a problem has your urinary function been for you **during the last 4 weeks**?

- No problem..... 1
- Very small problem..... 2
- Small problem..... 3 (Circle one number)
- Moderate problem..... 4
- Big problem..... 5

NCI-Einteilungen⁵⁹

Adverse event: Dysuria (painful urination)	
Grade 0	none
Grade 1	mild symptoms requiring no intervention
Grade 2	symptoms relieved with therapy
Grade 3	symptoms not relieved despite therapy
Grade 4	-

Adverse event: Incontinence	
Grade 0	none
Grade 1	with coughing, sneezing, etc.
Grade 2	spontaneous, some control
Grade 3	no control (in the absence of fistula)
Grade 4	-

Adverse event: Urinary retention	
Grade 0	normal
Grade 1	hesitancy or dribbling but no significant residual urine; retention occurring during immediate postoperative period
Grade 2	hesitancy requiring medication or occasional in/out catheterization (<4 x per week), or operative bladder atony requiring indwelling catheter beyond immediate postoperative period but for < 6 weeks
Grade 3	requiring frequent in/out catheterization (≥ 4 x per week) or urological intervention (e.g. TURP, suprapubic tube, urethrotomy)
Grade 4	bladder rupture

Adverse event: Hematuria	
Grade 0	none
Grade 1	microscopic only
Grade 2	intermittent gross bleeding, no clots
Grade 3	persistent gross bleeding or clots; may require catheterization or instrumentation, or transfusion
Grade 4	open surgery or necrosis or deep bladder ulceration

unveränderte RTOG- Einteilungen¹⁶

RTOG acute radiation morbidity scoring criteria (für Tag 1 - 90) - Genitourinary	
Grade 0	No change
Grade 1	Frequency of urination or nocturia twice pretreatment habit/ dysuria, urgency not requiring medication
Grade 2	Frequency of urination or nocturia that is less frequent than every hour. Dysuria, urgency, bladder spasm requiring local anesthetic (e.g., Pyridium)
Grade 3	Frequency with urgency and nocturia hourly or more frequently/ dysuria, pelvis pain or bladder spasm requiring regular, frequent narcotic/ gross hematuria with/ without clot passage
Grade 4	Hematuria requiring transfusion/ acute bladder obstruction not secondary to clot passage, ulceration, or necrosis
Grade 5	lethal effect

RTOG late radiation morbidity scoring scheme (ab Tag 90) - Bladder	
Grade 0	None
Grade 1	Slight epithelial atrophy; minor telangiectasia (microscopic hematuria)
Grade 2	Moderate frequency; generalized telangiectasia; intermittent macroscopic hematuria
Grade 3	Severe frequency & dysuria; severe generalized telangiectasia (often with petechiae); frequent hematuria; reduction in bladder capacity (< 150 cc)
Grade 4	Necrosis/ Contracted bladder (capacity < 100 cc) Severe hemorrhagic cystitis
Grade 5	lethal effect

modifizierte RTOG-Einteilung bei Gelblum et al.²⁸

Grade 0	No change
Grade 1	Frequency of urination or nocturia. Dysuria, urgency, or bladder spasm requiring no, or minimal medical intervention, such as phenazopyridine.
Grade 2	Frequency with urgency and nocturia associated with early obstructive symptomatology requiring other alpha-blocker type therapy.
Grade 3	Obstructive symptomatology requiring an indwelling catheter or post-treatment TURP for symptom relief.
Grade 4	-
Grade 5	-

modifizierte RTOG-Einteilung bei Stokes et al.⁷⁵

Grade 1	Minor symptoms requiring no treatment
Grade 2	Symptoms responding to simple outpatient management, life style (performance status) not affected
Grade 3	Distressing symptoms altering patient's life style, minor surgical intervention may be required
Grade 4	Laparotomy, colostomy, cystectomy or prolonged hospitalization required
Grade 5	Fatal complications

modifizierte RTOG-Einteilung bei Brown et al.¹⁰

	Modified/supplemental description for acute urinary morbidity
Grade 0	No change from pretreatment urinary voiding pattern.
Grade 1	Frequency of urination or nocturia up to twice the pretreatment habit and not requiring medication. Dysuria or urgency not requiring medication.
Grade 2	Frequency of urination or nocturia greater than twice the pretreatment habit but less than hourly. Dysuria, urgency, bladder spasm, or frequency/nocturia requiring medication (but not narcotics).
Grade 3	Frequency with urgency and nocturia hourly or more. Dysuria, pevic pain, or bladder spasm requiring regular, frequent narcotic. Gross hematuria, with/without clot passage. Urinary retention requiring regular, frequent catheterization or suprapubic catheter placement.
Grade 4	Hematuria requiring transfusion. Acute bladder obstruction not socondary to clot passage, ulceration, or necrosis.
Grade 5	Fatal complication.

modifizierte RTOG-Einteilung bei Wallner et al.⁸⁴

	Supplemental description			
	Nocturia	Frequency	Dysuria	Bowel function
Grade 1	2-3/night	2-4 h	Discomfort during part of stream	Rectal bleeding, no ulcer
Grade 2	4+/night	1-2h Requires terazocin (Hytrin)	Discomfort for entire stream or persisting afterwards	Rectal ulceration
Grade 3		<1h	Requires pain medication	
Grade 4				
Grade 5				

D. Dank

Mein tiefer Dank gilt meinen Eltern für die Unterstützung im Studium, in der Doktorarbeit und im restlichen Leben.

Meinem Gefährten Holger Rapp danke ich fürs Anspornen, für die Hilfe mit Computern und anderen Herausforderungen und vor allem für den Platz an seiner Seite.

Ein großes Danke auch an Annika Haag und Christiane Gehlen fürs fleißige und kritische Korrekturlesen dieser Arbeit und für die schöne gemeinsame Zeit während des Studiums.

Thomas Künzel danke ich für die fachkundigen Anmerkungen insbesondere zur Statistik der Studie.

Mein Dank gilt außerdem Herrn und Frau Dr. Maurer (Radiologie, Strahlentherapie und Nuklearmedizin am St.-Antonius-Hospital Eschweiler) für die Idee zu dieser Studie und ihre Initiierung, die Bereitstellung der Bestrahlungsdaten und für die Beratung und Hilfestellung bei inhaltlichen sowie organisatorischen Fragen.

Herrn PD Dr. Straßmann (Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Gießen und Marburg) danke ich für die Vermittlung der Doktorarbeit und Hilfestellung vor Ort bei inhaltlichen Fragen.

Des Weiteren danke ich Herrn Prof. Strauch (Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie Marburg) für die statistische Beratung während der Planung, Durchführung und Auswertung der statistischen Analysen.

Herrn Prof. Steffens (St.-Antonius-Hospital Eschweiler) danke ich für die Übernahme der Doktorvaterschaft und für inhaltliche Anregungen.

Zum Schluss möchte ich den Patienten danken, die für diese Studie die Daten ihrer Bestrahlung zur Verfügung gestellt haben und die trotz der teilweise intimen und sicherlich belastenden Problematik in den Fragebögen ihre körperlichen Einschränkungen präzisiert und ihre Lebensqualität eingeschätzt haben.

E. Lebenslauf

Persönliche Daten

- Geburtstag: 18.10.1983
- Geburtsort: Filderstadt, Baden-Württemberg, Deutschland

Ausbildung

- 1990 - 1994: Besuch der Stöckach-Grundschule Winnenden
- 1994 - 2003: Besuch des Georg-Büchner-Gymnasiums Winnenden, Abschluss: Abitur (1,2)
- 2003 - 2009: Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
 - August 2005: Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2)
 - September 2007 - Juni 2008: Auslandsaufenthalt: Studium an der Université Louis Pasteur in Strasbourg, Frankreich
- Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
 - Februar 2009 - Dezember 2009: Praktisches Jahr im Städtischen Klinikum Karlsruhe
 - Mai 2010: Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2)

Beruf

- seit Juli 2010: Assistenzärztin in der Augenklinik der St.Vincentius-Kliniken Karlsruhe