

Aus der Klinik für Strahlentherapie
(Direktor: Prof. Dr. med. Jürgen Dunst)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**Tumorkontrolle und Einfluss dosimetrischer Parameter auf
die posttherapeutische Harntraktfunktion und die mit
Harntraktsymptomen assoziierte Lebensqualität in der
LDR-Brachytherapie des lokal begrenzten
Prostatakarzinoms**

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von

ANNE SCHNEIDERMANN
aus Detmold

Kiel 2015

Referent: Prof. Dr. Frank-André Siebert, Klinik für Strahlentherapie

Koreferent: PD Dr. Carsten Maik Naumann, Klinik für Urologie und Kinderurologie

Tag der mündlichen Prüfung: 01.09.2016

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 30.06.2016

gez.: Prof. Dr. Johann Roider (Vorsitzender des Ausschusses für Promotion)

Inhaltsverzeichnis

A.	Einführung und theoretische Grundlagen	1
1.	Das Prostatakarzinom.....	1
1.1	Epidemiologie.....	1
1.2	Ätiologie	2
1.3	Pathologie und Stadieneinteilung	2
1.3.1	Histologische Klassifikation	2
1.3.2	Histologisches Grading und Gleason-Score	3
1.3.3	Staging	4
1.4	Diagnostik	5
1.4.1	Digital-rektale Untersuchung (DRU)	5
1.4.2	Prostata-spezifisches Antigen (PSA)	5
1.4.3	Transrektaler Ultraschall (TRUS).....	7
1.4.4	Prostatastanzbiopsie	8
1.4.5	Bildgebende Verfahren	8
1.5	Therapie des Prostatakarzinoms.....	9
1.5.1	Active Surveillance und Watchful Waiting.....	10
1.5.2	Radikale Prostatektomie	10
1.5.3	Strahlentherapie	11
1.5.3.1	Biologische Wirkung ionisierender Strahlung im Gewebe	11
1.5.3.2	Grundlagen der Brachytherapie	11
1.5.3.3	Indikationen und Kontraindikationen der LDR-Brachytherapie	12
1.5.3.4	Physikalische Grundlagen der LDR-Brachytherapie	13
1.5.3.5	Dosisberechnung nach dem Formalismus der TG-43.....	15
1.5.3.6	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	16
2.	Problemstellung und Zielsetzung	17
B.	Material und Methoden.....	19
1.	Patientenkollektiv	19
2.	Transperineale permanente Seed-Implantation (TPSI).....	21
3.	Erhebung dosimetrischer Parameter	23
3.1	Dosimetrische Nachplanung	23
3.2	Dosis-Volumen-Histogramme	24
3.3	Erfasste Dosisparameter und Organvolumina.....	25

4.	Erfassung nicht-dosimetrischer Parameter	26
5.	Erfassung biochemischer Rezidivfreiheit	26
6.	Erfassung der Harntraktfunktion und Harntraktfunktion-assoziierten Lebensqualität	27
6.1	International Prostate Symptome Score (IPSS)	27
7.	Statistische Auswertung.....	29
C.	Ergebnisse	30
1.	Dosimetrische Parameter und Organvolumina	30
2.	Nicht-dosimetrische Parameter.....	33
3.	Harntraktfunktion und Harntraktfunktion-assoziierte Lebensqualität.....	34
3.1	IPSS-Gesamt-prae und IPSS-LQ-prae.....	34
3.2	IPSS-Gesamt-post und IPSS-LQ-post	36
3.3	IPSS-Gesamt-prae und IPSS-Gesamt-post im Vergleich.....	39
4.	PSA-Verlauf und biochemische Rezidivfreiheit.....	40
5.	Korrelationsanalysen	42
5.1	Korrelation der Harntraktfunktion mit dosimetrischen Parametern	42
5.2	Korrelation der Harntraktfunktion mit nicht-dosimetrischen Parametern ..	44
5.3	Korrelation der Harntraktfunktion-assoziierten Lebensqualität	45
5.4	Korrelation der Harntraktfunktion-assoziierten Lebensqualität	46
D.	Diskussion	48
1.	Diskussion des IPSS.....	48
2.	Diskussion der Dosimetrie	51
3.	Diskussion nicht-dosimetrischer Parameter	54
4.	Diskussion der biochemischen Rezidivfreiheit	55
5.	Ausblick	56
E.	Zusammenfassung	57
	Literaturverzeichnis	58
	Danksagung	62
	Curriculum vitae.....	63

Tabellenverzeichnis

Tab.1	WHO-Grading.....	3
Tab.2	TNM-Klassifikation des UICC	4
Tab.3	Therapieschema zur Behandlung des Prostatakarzinoms	9
Tab.4	Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Risikogruppen	10
Tab.5	Indikationen für die LDR-Brachytherapie der Prostata	12
Tab.6	Patientendaten zur Indikationsstellung der LDR-Brachytherapie	19
Tab.7	Erfasste Dosisparameter	25
Tab.8	Ergebnisse der Dosisparameter in der Online-Planung und der CT2-Nachplanung	33
Tab.9	Ergebnisse nicht-dosimetrischer Parameter.....	34
Tab.10	Ergebnisse der Patientenbefragung mit dem IPSS-Bogen.....	37
Tab.11	Ergebnisse der Harntraktfunktion und der Harntraktfunktion-assoziierten Lebensqualität.....	39
Tab.12	Spearman-Korrelationskoeffizient IPSS-Gesamt-post vs. dosimetrische Parameter und Organvolumina	44
Tab.13	Spearman-Korrelationskoeffizient IPSS-Gesamt-post vs. nicht-dosimetrische Parameter.....	45
Tab.14	Spearman-Korrelationskoeffizient IPSS-LQ-post vs. dosimetrische Parameter und Organvolumina	46
Tab.15	Spearman-Korrelationskoeffizient IPSS-LQ-post vs. nicht-dosimetrische Parameter	47

Abbildungsverzeichnis

Abb.1	Transrektaler Ultraschall mit Darstellung von Organkonturen	7
Abb.2	Gliederung der Prostata in histologische Zonen im Transversalschnitt	8
Abb.3	Planungsvolumina in der Bestrahlungsplanung	14
Abb.4	Formalismus der TG-43	15
Abb.5	Darstellung der Dosisverteilung in der Prostata mittels Isodosenlinien	24
Abb.6	Beispiel eines kumulativen DVH der Prostata	25
Abb.7	IPSS-Fragebogen.....	28
Abb.8	Nachbeobachtungszeiträume in der Erhebung des IPSS	36

A. Einführung und theoretische Grundlagen

Diese Arbeit beschäftigt sich mit den Nebenwirkungen der LDR (Low-Dose-Rate)-Brachytherapie bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom. Durchgeführt wurde die Behandlung der Patienten dieser Untersuchung an der Klinik für Strahlentherapie des UKSH, Campus Kiel. In diesem ersten Kapitel der Arbeit sollen zunächst Grundlagen zum Prostatakarzinom, dessen Diagnostik sowie der Therapie vermittelt werden. Als in dieser Untersuchung verwendetes Therapieverfahren wird dabei auf die interstitielle Brachytherapie und die dabei durchzuführende Dosimetrie der Schwerpunkt gelegt. Am Ende dieses einführenden Kapitels werden die Toxizitäten, die infolge der Strahlentherapie am Urogenital- und Anorektaltrakt auftreten können, erläutert. Zum Abschluss dieses Abschnittes A wird im Absatz 2. „Problemstellung und Zielsetzung“ die genaue Fragestellung formuliert, die in dieser Arbeit behandelt wird. Eine detaillierte Beschreibung der Therapiedurchführung in dieser Untersuchung, der dabei stattfindenden Dosimetrie und der Erhebung möglicher Toxizitäten mittels eines standardisierten Fragebogens erfolgt im Abschnitt B. „Material und Methoden“.

1. Das Prostatakarzinom

1.1 Epidemiologie

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung und die dritthäufigste Krebstodesursache bei Männern in Deutschland. Die Zahl der Neuerkrankungen lag im Jahr 2010 bei 65830, die altersstandardisierte Erkrankungsrate bei 111,4/100000 Personen. Nach einem Anstieg der Erkrankungsrate bis zum Jahr 2003 ist diese seitdem in etwa konstant. 12676 Männer verstarben im Jahr 2010 an einem Prostatakarzinom. Die altersstandardisierte Sterberate betrug 20/100000 Personen und ist rückläufig. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 70 Jahren. Für einen 35-jährigen Mann liegt das Risiko in den folgenden zehn Jahren an einem Prostatakarzinom zu erkranken bei $< 0,1\%$, für einen 65-jährigen Mann bei $6,3\%$. Das Lebenszeitrisko beträgt $13,2\%$. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate verbesserte sich in den letzten Jahren und liegt in Deutschland derzeit bei 93% . In einem großen Anteil der Fälle wird das Prostatakarzinom früh diagnostiziert. Die Tumorstadien T₁

und T₂ haben in der Stadienverteilung bei der Diagnosestellung einen gemeinsamen Anteil von 77 %, das T₄-Stadium einen Anteil von 2 %.

Die Angaben in diesem Abschnitt sind der Broschüre „Krebs in Deutschland“, einer gemeinschaftlichen Publikation der Gesellschaft epidemiologischer Krebsregister e.V. (GEKID) und des Robert-Koch-Institutes (RKI), in der 9. Ausgabe entnommen (RKI 2013).

1.2 Ätiologie

Die genaue Ätiologie des Prostatakarzinoms ist noch nicht bekannt. Es werden genetische, hormonelle, ethnographische und diätetische Faktoren diskutiert.

10-15 % der Prostatakarzinome sind hereditär bedingt (Paiss, Herkommer et al. 2002). Es wurde festgestellt, dass das Prostatakarzinom in beinahe allen Fällen androgenabhängig wächst (Hautmann 1997). Die Diskussion ethnographischer Faktoren basiert darauf, dass in osteuropäischen und asiatischen Staaten die Inzidenz deutlich niedriger ist als in Nordamerika und Nordeuropa (Altwein 2001). Es gibt Erkenntnisse darüber, dass fettreiche und faserarme Kost die Entstehung eines Prostatakarzinoms begünstigen (Whittemore AS. 1995).

1.3 Pathologie und Stadieneinteilung

1.3.1 Histologische Klassifikation

Die histologische Klassifikation des Prostatakarzinoms erfolgt entsprechend der Tumorarchitektur. Dabei bleiben zytologische Veränderungen, insbesondere der Grad der Kernaplasie, unberücksichtigt. In einer Konsensus-Konferenz haben die teilnehmenden Pathologen eine modifizierte WHO-Klassifikation vorgeschlagen (Denis LJ 1995). Diese unterscheidet folgende Karzinome der Prostata:

- Azinäres Adenokarzinom
- Duktales Adenokarzinom
- Muzinöses Adenokarzinom
- Transitionalzellkarzinom
- Plattenepithelkarzinom
- Neuroendokriner Tumor

- Kleinzelliges anaplastisches Karzinom
- Undifferenziertes Karzinom

1.3.2 Histologisches Grading und Gleason-Score

Das azinäre Adenokarzinom ist die am häufigsten auftretende Form des Prostatakarzinoms. Azinäre Adenokarzinome werden nach Struktur und Zytologie und ihrem daraus folgenden biologischen Verhalten weiter beschrieben.

Die WHO teilt die Karzinome entsprechend ihrer gering-, mäßig- oder hochgradigen Differenzierung in die Grade 1, 2 und 3 ein (Mostofi KF 1976). Neben der Betrachtung der drüsigen Differenzierung wird außerdem der Grad der Kernaplasie in die Gradzuordnung einbezogen.

Grad 1:	Tumor bildet Drüsen, Krebszellen mit geringem Kernaplasiegrad
Grad 2:	Tumor bildet Drüsen, Krebszellen mit mäßigem Kernaplasiegrad
Grad 3:	Tumor bildet Drüsen, Krebszellen mit deutlichem Kernaplasiegrad; eingeschlossen: undifferenzierte Tumoren ohne jegliche Drüsenbildung

Tab.1 WHO-Grading nach (Mostofi KF 1976)

Im Unterschied dazu bleibt die zelluläre Aplasie in der von Gleason 1966 erarbeiteten Einteilung des Prostatakarzinoms unberücksichtigt. Diese erfolgt anhand des Wachstumsmusters. Betrachtet werden dabei ein primäres (vorherrschendes) und ein sekundäres (zweithäufigstes) Differenzierungsmuster der Drüsen. Je nach Grad der Differenzierung wird diesen beiden Differenzierungsmustern ein Punktwert von 1 bis 5 zugeordnet. Die Summe dieser beiden Punktwerte ergibt den Gleason-Score von 2 bis 10. Je höher der Grad, desto schlechter ist das Karzinom differenziert. Als hoch differenziert werden die Gleason-Scores 2 bis 4, als mäßig differenziert die Gleason-Scores 5 bis 7 und als schlecht bzw. undifferenziert die Gleason-Scores 8 bis 10 bezeichnet.

Den Graduierungssystemen ist gemein, dass die Gradeinteilung anhand einer Probe aus einer Prostatastanzbiopsie oder aus einer bereits entnommenen Prostata erfolgt. Keines der Systeme kann deshalb Auskunft über das Gesamtbild und die Ausbreitung des Tumors geben. Aus diesem Grund erfolgt neben dem Grading auch ein Staging.

1.3.3 Staging

Die klinische und pathologische Stadieneinteilung des Prostatakarzinoms bezieht sich auf die Ausbreitung des Tumors im Hinblick auf anatomische Grenzen. Während in den USA teilweise auch noch die Stadieneinteilung nach AJCC (American Joint Committee on Cancer) oder nach Whittemore-Jewett Verwendung findet, erfolgt sie in Deutschland nach dem TNM-Klassifikationsschema der UICC („Union International contre le Cancer“) (Sobin LH 2009).

TNM-Stadium	Beschreibung
Tx	Es kann keine Aussage zur Ausdehnung des Primärtumors getroffen werden.
T1	Der Tumor ist klein und nicht tastbar. Er wird zufällig im Rahmen einer Prostataoperation wegen benigner Prostatahyperplasie oder erhöhter PSA-Werte gefunden (Inzidentaltumor).
T1a	Der Tumor befällt weniger als 5% des Gewebes.
T1b	Der Tumor befällt mehr als 5% des Gewebes.
T1c	Der Tumor wurde durch Nadelbiopsie diagnostiziert.
T2	Der Tumor liegt noch innerhalb der Prostatakapsel.
T2a	Der Tumor befällt weniger als 50% eines Seitenlappens.
T2b	Der Tumor befällt mehr als 50% eines Seitenlappens.
T2c	Der Tumor befällt beide Seitenlappen.
T3	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet.
T3a	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet, ohne die Samenblasen zu befallen.
T3b	Der Tumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet und befällt die Samenblasen.
T4	Der Tumor hat Nachbarstrukturen infiltriert oder ist fixiert.
Nx	Es kann keine Aussage zu regionären Lymphknotenmetastasen getroffen werden.
N0	Keine Metastasen in regionären Lymphknoten.
N1	Metastasen in regionären Lymphknoten.
M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar.
M1	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet.
M1a	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten).
M1b	Metastasen im Skelettsystem.
M1c	Metastasen in anderen Organen und /oder Strukturen.

Tab.2 TNM-Klassifikation des UICC (Sobin LH 2009)

Hat bereits eine Prostatektomie stattgefunden, wird der Residualtumor beurteilt:

- R_x: Residualtumor nicht beurteilbar
- R₀: kein Residualtumor
- R₁: mikroskopisch nachgewiesener Residualtumor
- R₂: makroskopisch nachgewiesener Residualtumor

Als Untersuchungsverfahren zum prätherapeutischen Staging sind die Digital-rektale Untersuchung (DRU), der Transrektale Ultraschall (TRUS), die Computertomographie, die Magnetresonanztomographie, die Positronenemissionstomographie und die Knochenszintigraphie von Bedeutung.

1.4 Diagnostik

1.4.1 Digital-rektale Untersuchung (DRU)

Die Digital-rektale Untersuchung (DRU) ist eine einfache, jedoch stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängige Screeningmethode, bei der die Prostata vom Rektum aus digital getastet wird. Als suspekt gelten harte, knotige Befunde, die jedoch keinesfalls spezifisch für ein Prostatakarzinom sind. Je nach Studie wird die Sensitivität mit 69-92% und die Spezifität mit 48-89% angegeben (Bartels H 1992). Ab dem 45. Lebensjahr haben Männer in Deutschland jährlich Anspruch auf eine DRU als Maßnahme zur Früherkennung des Prostatakarzinoms.

1.4.2 Prostataspezifisches Antigen (PSA)

Das Prostataspezifische Antigen (PSA) ist eine Glykoprotein-Serin-Protease mit einem Molekulargewicht von 28430 Dalton. Es wird in den Drüsenzellen der Prostata gebildet und kann im Zytoplasma von epithelialen Zellen der Prostata innerhalb der endoplasmatischen Vesikulae und Vakuolen nachgewiesen werden.

Das PSA wird in hoher Konzentration in die Seminalflüssigkeit sezerniert, wo es in erster Linie durch Proteolyse der gelbildenden Proteine Seminogelin I und II die Seminalflüssigkeit nach der Ejakulation verflüssigt. Die Konzentration des PSA im Seminalplasma schwankt zwischen 0,3 und 3 mg/ml und ist damit 1000-mal höher als

im Serum (Luboldt HJ 2000). Die Expression von PSA wird genetisch gesteuert und die Produktion hormonell durch Testosteron und Dihydrotestosteron reguliert. Ein Testosteronmangel, z.B. nach pharmakologischer Kastration durch ein LHRH-Analogon oder ein Antiandrogen, senkt das PSA. Wird die Gewebebarriere zwischen Drüsenlumina und dem Gefäßsystem eröffnet, z.B. durch Biopsie, Zystoskopie, TURP, DRU, Prostatitis oder Orgasmus, steigt die Serumkonzentration. Um bei der Bestimmung des PSA-Wertes im Serum einen möglichst aussagekräftigen Wert zu erhalten, sollte die Blutentnahme deshalb erfolgen:

- vor einer DRU oder eine Woche nach einer erfolgten DRU,
- 48 Stunden nach Ejakulation,
- frühestens sechs Wochen nach erfolgter Biopsie oder TURP,
- vor oder frühestens eine Woche nach erfolgter Zystoskopie oder TRUS und
- vor zeitlich ausgedehntem Radfahren (Klobeck HG 1989).

Das PSA kann im Serum durch Radio- und Enzymimmunoassay nachgewiesen werden. Es sind zurzeit zahlreiche Testsysteme auf dem Markt, welche zu schwankenden Normbereichen führen (2,5-7 ng/ml) (Hautmann 1997). Der internationale Standard bezieht sich meist auf den Hybritech-Tandem-Kit, der einen Normalwert bis 4 ng/ml vorsieht.

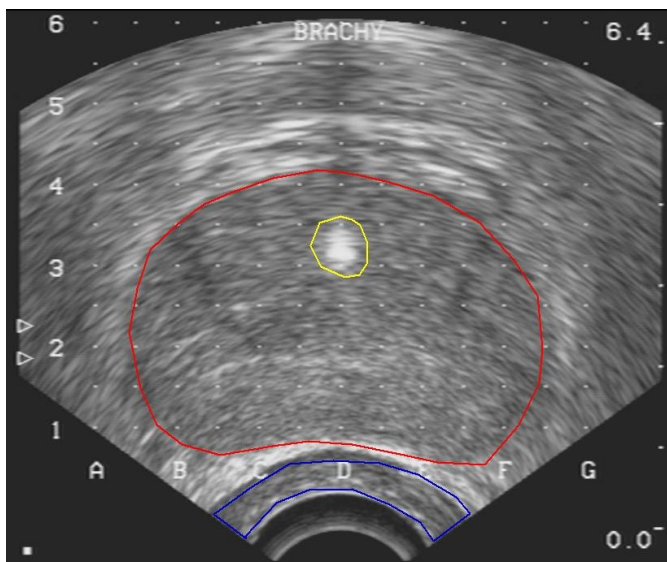
Bei dem PSA handelt es sich um einen gewebespezifischen Marker der Prostata, nicht aber um einen prostatakarcinomspezifischen Marker. Pro Gramm Prostatagewebe werden 0,12-0,31 ng/ml PSA in das Serum abgegeben. Deshalb sind auch die Größenzunahme der Prostata im Alter und die damit steigende PSA-Serumkonzentration bei der Betrachtung des PSA-Wertes zu berücksichtigen. Eine Differenzierung zwischen benigner und maligner Erkrankung ist insbesondere in den Bereichen zwischen 4 und 10 ng/ml schwer (Oesterling JE 1993b).

Die Häufigkeit des Prostatakarcinoms liegt bei Werten des Gesamt-PSA unter 4 ng/ml zwischen 4 und 9 %, bei Werten von 4-10 ng/ml zwischen 24 und 25 %. Oberhalb eines Gesamt-PSA-Wertes von 10 ng/ml findet man bei 33 bis 42 % der untersuchten Männer ein Prostatakarcinom. Allerdings weisen auch 25 % der Patienten mit einem diagnostizierten Prostatakarcinom einen PSA-Wert unter 4 ng/ml auf.

1.4.3 Transrektaler Ultraschall (TRUS)

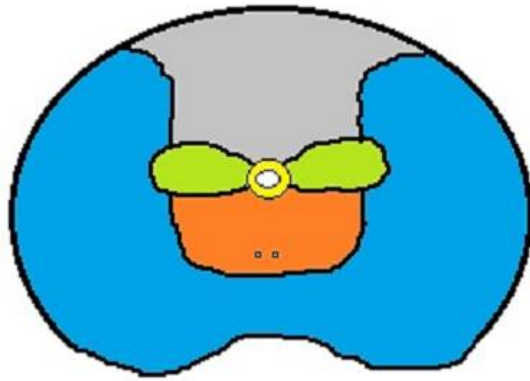
Um die Prostata in transversaler und sagittaler Richtung untersuchen zu können, wird bei dieser Untersuchung ein zylinderförmiger Schallkopf in das Rektum eingeführt. Abbildung 1 zeigt das im transversalen Schnitt entstehende Bild einer transrektalen Ultraschalluntersuchung. Abbildung 2 stellt die Gliederung der Prostata in ihre histologischen Zonen dar.

Etwa 70 % aller tastbaren und 50 % aller nichttastbaren Prostatakarzinome stellen sich im TRUS hypodens dar (Carter HB 1989). Da auch Entzündungen, Atrophie, Hyperplasie und normales Prostatagewebe echoarm erscheinen können, ist die Echogenität jedoch kein prostatakarzinomspezifisches Zeichen. 80 % der in der Transitionalzone und 30 bis 50 % der in der peripheren Zone auftretenden Prostatakarzinome sind isodens im Vergleich zum umgebenden Gewebe (Terries MK 1991) und werden deshalb selten diagnostiziert. Eine Bestimmung des Tumolvolumens, der Multifokalität, einer möglichen Kapselüberschreitung sowie einer Samenblaseninfiltration ist im TRUS ebenfalls nur unzureichend möglich. Der TRUS ist deshalb als alleiniges diagnostisches Verfahren nicht geeignet. Seine wesentliche Bedeutung liegt in der Biopsiesteuerung und in der Echtzeitplanung (Onlineplanung) der Brachytherapie.



Rot: Organkontur der Prostata
Gelb: Organkontur der Urethra,
genauer des Katheters in der
Urethra
Blau: Organkontur des Rektums

Abb.1 Transrektaler Ultraschall mit Darstellung von Organkonturen (erstellt mit VariSeed 8.0 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA))



Grau: Anteriore drüsenfreie Zone
 Grün: Transitionalzone
 Gelb: Periurethrale Zone
 Blau: Periphere Zone
 Orange: Zentrale Zone

Abb.2 Gliederung der Prostata in histologische Zonen im Transversalschnitt nach (Lüllmann-Rauch 2006)

1.4.4 Prostatastanzbiopsie

Eine Indikation für eine Prostatastanzbiopsie ist immer dann gestellt, wenn bei einem Patienten der digital-rektale Tastbefund auffällig und/oder das PSA erhöht ist und/oder der TRUS einen suspekten Bezirk in der Prostata aufweist. Anhand einer Prostatastanzbiopsie und der darauf folgenden histopathologischen Untersuchung des gewonnenen Materials kann die Diagnose des Prostatakarzinoms gestellt werden.

Die Stanzbiopsie wird üblicherweise TRUS-gesteuert transrektal durchgeführt. In Einzelfällen (z.B. bei Zustand nach Rektumamputation) kann auch von perineal biopsiert werden. Unter lokaler Anästhesie werden der Prostata dabei in der Regel 10 bis 14 Stanzzyylinder entnommen (Rübber 2007).

1.4.5 Bildgebende Verfahren

Ist bei einem Patienten ein Prostatakarzinom stanzbiopsisch gesichert, schließen sich in Abhängigkeit von Lebensalter und Gesundheitszustand weitere Untersuchungen zur Festlegung der Therapie an.

Für die Beurteilung von lokoregionärer Ausdehnung des Karzinoms und der Knochen, Weichteile und Lymphknotenstationen kommen Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Positronenemissionstomographie und Knochenszintigraphie mit unterschiedlicher Bedeutung in Frage.

1.5 Therapie des Prostatakarzinoms

Die Therapie des Prostatakarzinoms orientiert sich am jeweiligen Tumorstadium, dem Allgemeinzustand und dem Alter des Patienten. Die Tumorstadien T1-2 N0 M0 werden als „lokal begrenzt“, T3-4 N0 M0 als „lokal fortgeschritten“ und alle Tumorstadien (T1-4) mit einem N1-3 und/oder einem M1 als „fortgeschritten“ bzw. „metastasiert“ bezeichnet. Die folgende Tabelle stellt die Therapieoptionen in den jeweiligen Tumorstadien dar.

Tumorstadium	Therapieoptionen
T1-2 N0 M0 „lokal begrenzt“	<ul style="list-style-type: none"> • Radikale Prostatektomie • LDR-Brachytherapie • Watchful Waiting • Active Surveillance • HDR-Brachytherapie¹ + perkutane Strahlentherapie • Perkutane Strahlentherapie
T3-4 N0 M0 „lokal fortgeschritten“	<ul style="list-style-type: none"> • HDR-Brachytherapie + perkutane Strahlentherapie • Radikale Prostatektomie + Lymphadenektomie + evtl. adjuvante perkutane Strahlentherapie • Perkutane Strahlentherapie + Hormonablative Therapie • Watchful Waiting
T1-4 N1-3 und/oder M1 „fortgeschritten“ bzw. „metastasiert“	<ul style="list-style-type: none"> • Hormonablative Therapie • Chemotherapie • Gabe von Steroiden, Bisphosphonaten, Anti-RANKL-Antikörpern • Lokale perkutane Strahlentherapie • Radionuklidtherapie • Symptombezogene Supportivtherapie

Tab.3 Therapieschema zur Behandlung des Prostatakarzinoms (DGU 2011)

Das lokal begrenzte Prostatakarzinom wird nach seinem Rezidivrisiko noch einmal in drei Risikogruppen unterteilt, anhand derer zwischen den einzelnen Therapieoptionen entschieden werden kann. Diese Therapieoptionen werden unter den Punkten A.1.5.1 „Active Surveillance“ und „Watchful Waiting“, A.1.5.2 „Radikale Prostatektomie“ sowie A.1.5.3 „Strahlentherapie“ vorgestellt.

¹ Erklärung folgt in Kapitel 1.5.3.2 „Grundlagen der Brachytherapie“

Niedriges Risiko	PSA \leq 10 ng/ml und Gleason-Score 6 und cT \leq 2a
Intermediäres/Mittleres Risiko	PSA 10-20 ng/ml oder Gleason-Score 7 oder cT2b
Hohes Risiko	PSA > 20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 8 oder cT2c

Tab.4 Einteilung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in Risikogruppen (DGU 2011)

1.5.1 Active Surveillance und Watchful Waiting

Um älteren Patienten mit wahrscheinlich niedrig-malignem (Gleason-Score maximal 6, kein Gleason-Muster 4 oder 5, maximal drei von zwölf Biosiezyllindern positiv, niedriger PSA-Wert, T1c), nicht-tastbarem Prostatakarzinom eine Therapie mitsamt ihren möglichen Komplikationen zu ersparen, kann unter einer „active surveillance“ der Krankheitsverlauf beobachtet werden. Dabei erfolgen in sechsmonatigen Abständen eine PSA-Kontrolle und eine Digital-rektale Untersuchung und jährlich eine Kontrollbiopsie. Sollte es zum Krankheitsprogress kommen, wird auf kurative Therapiemaßnahmen gewechselt. Beträgt die Lebenserwartung des Patienten weniger als zehn Jahre, dann kann in Form von „Watchful Waiting“ zunächst abgewartet und bei Auftreten progressionsbedingter Symptome eine palliative Therapie eingeleitet werden (Rübben 2007).

1.5.2 Radikale Prostatektomie

Das operative Standardverfahren des lokal begrenzten Tumors bei Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens zehn Jahren ist die radikale Prostatektomie. Hierbei werden die Prostata einschließlich ihrer Kapsel, die Bläschendrüsen und die regionalen Lymphknoten entfernt. Die häufigsten Langzeitkomplikationen der Operation sind Harninkontinenz und erektile Dysfunktion.

1.5.3 Strahlentherapie

In der Strahlentherapie erfolgt der Einsatz ionisierender Strahlung entweder perkutan von außen (perkutan Strahlentherapie) oder durch das direkte Einbringen eines Strahlers in das zu behandelnde Gewebe (Brachytherapie).

1.5.3.1 Biologische Wirkung ionisierender Strahlung im Gewebe

Die biologischen Effekte von ionisierender Strahlung können direkt über Veränderungen an einem Biomolekül (DNA, Membranen) oder indirekt über die Entstehung von Radikalen in umgebendem Wasser ausgelöst werden. Für die Strahlentherapie relevant sind vor allem die Veränderungen an der DNA, die einen Zelltod der Tumorzellen bewirken (Kauffmann G 2011).

1.5.3.2 Grundlagen der Brachytherapie

In der Brachytherapie wird mit Hilfe eines radioaktiven Strahlers eine verschriebene Strahlendosis direkt in das Tumervolumen hinein oder in geringem Abstand an das Zielvolumen heran gebracht. Nach der entsprechenden Dosisleistung unterscheidet man zwischen der LDR (Low-Dose-Rate)-Brachytherapie mit einer Dosisleistung von weniger als 1 Gy/h, der MDR (Medium-Dose-Rate)-Brachytherapie (1-10 Gy/h), der HDR (High-Dose-Rate)-Brachytherapie (> 10 Gy/h) und einer PDR (Pulsed-Dose-Rate)-Brachytherapie, bei der über Stunden oder Tage Bestrahlungspulse mit 0,5-1 Gy/h gegeben werden (Kauffmann G 2011).

Zwei methodisch unterschiedliche brachytherapeutische Verfahrensansätze stehen zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zur Verfügung.

Bei der permanenten Seed-Implantation, einer Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie), werden vor allem Iod-125 oder Palladium-103 als Strahlenquelle verwendet, die dauerhaft in der Prostata verbleiben. Die LDR-Brachytherapie wird bei lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil als Monotherapie durchgeführt und erfordert nur eine Sitzung, da die implantierten Seeds lebenslang in der Prostata verbleiben.

Bei der temporären Seed-Implantation in Afterloading-Technik, einer High-Dose-Rate-Brachytherapie (HDR-Brachytherapie), wird in der Regel Iridium-192 als

Strahlenquelle verwendet, wobei hier die Strahlenquelle nach einer kurzen Einwirkungszeit wieder aus der Prostata entfernt wird. Die HDR-Brachytherapie wird meist in mehreren Sitzungen durchgeführt und häufig mit einer perkutanen Bestrahlungstherapie kombiniert. Von der HDR-Brachytherapie profitieren vor allem Patienten mit intermediärem und hohem Risikoprofil.

1.5.3.3 Indikationen und Kontraindikationen der LDR-Brachytherapie

Für die Indikationsstellung, Durchführung und die Dosimetrie der LDR-Brachytherapie gab die GEC-ESTRO im Jahr 2000 Empfehlungen heraus (Ash, Flynn et al. 2000). Die GEC-ESTRO ist der Zusammenschluss der Groupe Européen de Curiethérapie (GEC) und der European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO). Ihre Empfehlungen wurden im Jahr 2007 von Salembier et al. erneuert und werden seitdem in dieser Form verwendet. Nach diesen Empfehlungen sind folgende Faktoren maßgeblich entscheidend für den Erfolg einer LDR-Brachytherapie und sollen deshalb bei der Stellung einer Indikation berücksichtigt werden:

	Recommended Do well	Optional Fair	Investigational Do poorly
PSA (ng/ml)	<10	10-20	>20
Gleason score	5-6	7	8-10
Stage	T1c-T2a	T2b-T2c	T3
IPSS	0-8	9-19	>20
Prostate volume (g)	<40	40-60	>60
Q _{max} ml/s	>15	15-10	<10
Residual volume cm ³			>200
TURP +/-			+

Tab.5 Indikationen für die LDR-Brachytherapie der Prostata (Ash, Flynn et al. 2000)

Kontraindiziert ist eine Implantation von Seeds nach den Empfehlungen von Salembier et al. (Salembier, Lavagnini et al. 2007) bei

- einer Lebenserwartung von weniger als fünf Jahren,
- einem Prostatakarzinom im metastasierten Stadium,
- einer geschädigten Prostata nach kürzlich stattgehabter TURP,
- einer Blutungsneigung oder nicht unterbrochener antikoagulativer Therapie,

- einer Schambeininterferenz und dadurch ungenügender Erreichbarkeit der Prostata.

1.5.3.4 Physikalische Grundlagen der LDR-Brachytherapie

Für die LDR-Brachytherapie werden in erster Linie die Isotope Iod-125 und Palladium-103 verwendet. Palladium-103 hat eine Halbwertszeit von 16,99 Tagen und eine mittlere Energie von 21 keV. Für Palladium-103 beträgt nach der amerikanischen NIST-99 des National Institute of Standards and Technology die Standarddosierung für eine Monotherapie 125 Gy. Iod-125 besitzt eine Halbwertszeit von 59,4 Tagen und eine mittlere Energie von 28 keV. Radioiod-Seeds bestehen aus einer Titankapsel von 4,5 mm Länge und 0,8 mm Durchmesser, die an ihren Enden ein an Ionenaustauscherharz absorbiertes radioaktives Iod-125 enthält. Durch Verwendung von röntgendichten Markern in den Seeds, z.B. aus Gold oder aus Blei, lassen diese sich im Röntgenbild und im CT gut erkennen (Sauer 2010). Es werden derzeit Radioiod-Seeds mit verschiedenen Einzelaktivitäten verwendet. Angegeben wird für die Strahler die Luftkermastärke (Kerma = Kinetic energy released per unit matter; Einheit $\text{cGy}\cdot\text{cm}^2\cdot\text{h}^{-1}$) oder die Aktivität in mCi. Sämtliche für einen Patienten verwendeten Seeds besitzen die gleiche Luftkermastärke bzw. Aktivität. Die Einheiten sind ineinander umrechenbar. Pro Patient werden je nach Prostatavolumen typischerweise zwischen 25 und 90 Seeds implantiert.

Nach dem Report der amerikanischen Task-Group 43 der American Association of Physicists in Medicine (TG-43) beträgt die übliche Verschreibungsdosis bei Iod-125 für die Monotherapie seit dem Jahr 1995 145 Gy.

Die Bestrahlungsplanung in der LDR-Brachytherapie richtet sich nach den von Salembier et al. herausgegebenen Empfehlungen für dosimetrische Parameter (Salembier, Lavagnini et al. 2007). In der Therapiedurchführung erfolgt intraoperativ eine sonographische Dosimetrie (Online-Planung). Eine weitere dosimetrische Untersuchung erfolgt vier Wochen nach der Seedimplantation in einer CT-Untersuchung (CT2). In der Bestrahlungsplanung umfasst das Zielvolumen (Clinical Target Volume, CTV) der Therapie das klinisch, palpabel oder sichtbar erkennbare Tumervolumen (Gross Tumor Volume, GTV) mit einem umgebenden Rand, der mit einer vom PSA-Wert und Gleason-Score abhängigen Wahrscheinlichkeit ebenfalls malignes Gewebe enthält. Das CTV umfasst dabei mindestens das gesamte Organ.

Das Planungsvolumen (Planning target Volume, PTV) enthält das CTV umgeben von einem Rand, der Ungenauigkeiten bei der Implantation der Seeds ausgleichen kann. Findet die Implantation unter sonographisch kontrollierter Online-Dosimetrie (wie beschrieben unter Punkt B.2.) statt, wird das CTV als PTV verwendet (Salembier, Lavagnini et al. 2007). Abbildung 3 stellt die Planungsvolumina schematisch dar.

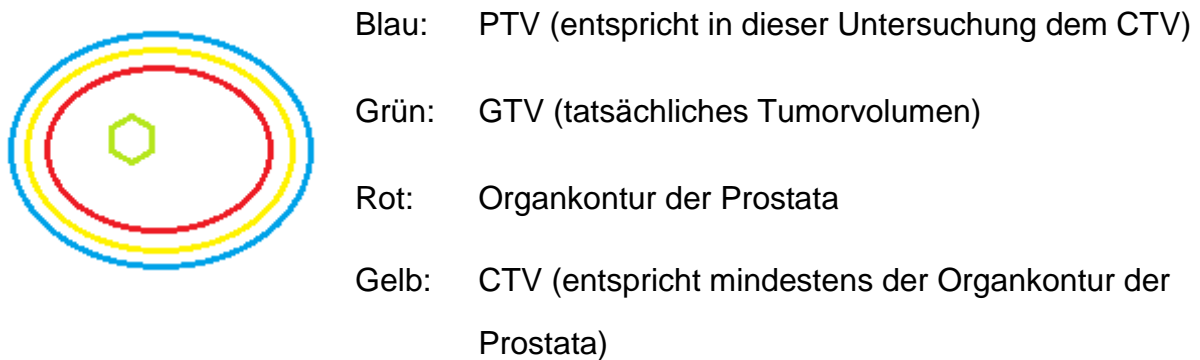


Abb.3 Planungsvolumina in der Bestrahlungsplanung

Als zu erreichende Dosisparameter für das CTV werden empfohlen (Salembier, Lavagnini et al. 2007):

- Das Volumen, welches 100 % der Verschreibungsdosis erhält, soll mehr als 95 % des CTV enthalten ($V_{100} \geq 95\%$ des CTV). Hieraus ergibt sich, dass die Dosis, die 90 % des CTV erhält, größer ist als die Verschreibungsdosis ($D_{90} \geq 100\%$ der Verschreibungsdosis).
- Das Volumen, welches mehr als 150 % der Verschreibungsdosis (bei einer Verschreibungsdosis von 145 Gy genau 217,5 Gy) erhält, soll weniger als 50 % des CTV betragen ($V_{150} \leq 50\%$ des CTV).

Für das Rektum und die Urethra als Risikoorgane (Organs at Risk, OAR) im Bestrahlungsgebiet, an denen sich mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie manifestieren können, wird die Einhaltung folgender Dosisparameter empfohlen (Salembier, Lavagnini et al. 2007):

- Die Dosis, die 2 cc (cm^3) des Organvolumens des Rektums erhalten, soll weniger als die Verschreibungsdosis betragen ($D_{2\text{cc}} \leq 145$ Gy). Die Dosis, die

0,1 cc (cm³) des Organvolumens des Rektums erhalten, soll weniger als 200 Gy betragen ($D_{0,1cc} < 200$ Gy).

- Die Dosis, die 10 % der prostatistischen Urethra erhält, soll weniger als 150 % der Verschreibungsdosis betragen ($D_{10} \leq 150$ % der Verschreibungsdosis). Die Dosis, die 30 % der prostatistischen Urethra erhält, soll weniger als 130 % der Verschreibungsdosis betragen ($D_{30} \leq 130$ % der Verschreibungsdosis).

Insbesondere die in diesem Abschnitt vorgestellten Parameter werden unter Punkt D. „Diskussion“ diskutiert.

1.5.3.5 Dosisberechnung nach dem Formalismus der TG-43

Für die Dosisberechnung einer Brachytherapiequelle entwarf die Task Group 43 (TG-43) der American Association of Physicists in Medicine (AAPM) einen Formalismus. Dieser wird unter anderem von dem hier verwendeten Bestrahlungsplanungsprogramm VariSeed 8.0 verwendet (siehe Abschnitt B.3.1 „Bestrahlungsplanungssystem VariSeed 8.0“).

Zur Erläuterung dieses Formalismus' wird eine linienförmige radioaktive Quelle angenommen, wie sie in der Abbildung 4 dargestellt ist.

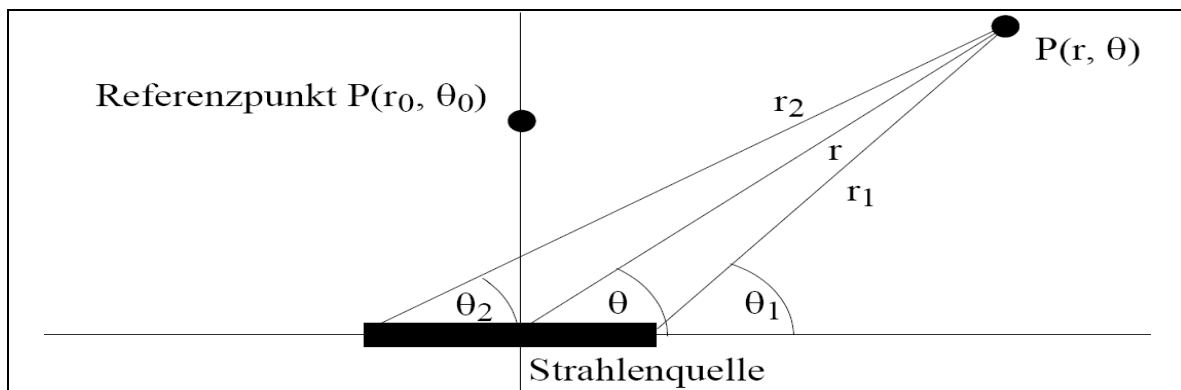


Abb.4 Die Geometrie für die Berechnung der Dosis am Ort P(r,θ) mit einer linienförmigen Strahlenquelle auf der X-Achse symmetrisch zum Ursprung

$r := |\vec{r}|$ Abstand von der Quellenmitte zu dem zu berechnenden Punkt

θ : Winkel zwischen \vec{r} und der Längsachse der Quelle

Die Dosisleistung $\dot{D}(\vec{r})$ am Ort \vec{r} ist nun gegeben durch:

$$\dot{D}(\vec{r}) = S_k \cdot \Lambda \cdot \frac{G(\vec{r})}{G(\vec{r}_0)} \cdot g(\vec{r}) \cdot F(\vec{r})$$

Dabei ist:

S_k die Luftkermastärke der Quelle [J cm² / kg h].

Λ die Dosisleistungskonstante [cm⁻²].

$G(\vec{r})$ die Geometriefunktion [cm⁻²]; sie repräsentiert die relative Dosisverteilung nur auf Grund der räumlichen Verteilung der Radioaktivität und ignoriert die Absorptions- und Streueffekte der Quelle und im umgebenden Medium.

$g(\vec{r})$ die radiale Dosisfunktion [dimensionslos]; diese Funktion berücksichtigt die Absorptions- und Streueffekte im Medium senkrecht zur Rotationsachse der Quelle.

$F(\vec{r})$ die Anisotropiefunktion [dimensionslos]; sie berücksichtigt die anisotrope Dosisverteilung um die reale Quelle herum zusammen mit Absorptions- und Streueffekten innerhalb der Quelle und ihrer Umgebung.

1.5.3.6 Nebenwirkungen der Strahlentherapie

Es wird zwischen akuten und chronischen radiogenen Nebenwirkungen unterschieden.

Akute Nebenwirkungen treten im Verlauf der Behandlung oder bis zu drei Monate nach Abschluss der Strahlentherapie auf. Sie betreffen rasch proliferierende Gewebe, sind meist reversibel und entsprechen in ihrem histologischen Bild einer abakteriellen Entzündung.

Chronische Nebenwirkungen betreffen spät reagierende Gewebe oder entstehen konsekutiv aus akuten Nebenwirkungen. Sie treten 90 Tage und später nach abgeschlossener Strahlentherapie auf und zeigen sich oft auch erst Jahre nach einer Strahlenbehandlung. Die Effekte der ionisierenden Strahlung am Organparenchym selbst, die induzierte Steigerung der Kollagensynthese und daraus folgende Fibrosierung des Gewebes und die Schäden an den Gefäßendothelien mit damit

verbundenen trophischen Schäden in den abhängigen Geweben tragen zur Pathogenese der chronischen Strahlenfolgen bei (Kauffmann G 2011).

Mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie am Urogenitaltrakt sind unter anderem eine Cystitis mit Dysurie, Pollakisurie, Nykturie und Algurie. Im Bereich der Sexualfunktionen können erektile Dysfunktionen, Potenzstörungen und Fertilitätsstörungen auftreten. Mögliche Nebenwirkungen der Strahlentherapie am Anorektaltrakt sind eine Proktitis mit Urge-Symptomatik, eine erhöhte Stuhlfrequenz, eine veränderte Stuhlkonsistenz, Defäkationsschmerz, verstärktes Auftreten von Flatulenzen, Schleim- und Blutbeimengungen und rektale Blutungen. Außerdem können Störungen des Sphinkterapparates mit Stuhlschmierer und rektaler Inkontinenz auftreten. Je nach Auftreten und Ausmaß können die genannten Folgen der Strahlentherapie die Lebensqualität des Patienten beeinflussen.

2. Problemstellung und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Tumorkontrolle nach permanenter interstitieller Brachytherapie und damit, inwiefern dosimetrische Parameter, das Prostatavolumen verschiedener Messungen und bestimmte nicht-dosimetrische Parameter Einfluss auf die Harntraktfunktionen und die Harntraktsymptom-assoziierte Lebensqualität nach permanenter interstitieller Brachytherapie bei Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom haben.

Zur Ermittlung der posttherapeutischen Harntraktfunktionen und der Lebensqualität fand eine Befragung der Patienten mittels des standardisierten Fragebogens IPSS statt. Für jeden in dieser Untersuchung erhobenen Dosisparameter und für jedes zu den verschiedenen Zeitpunkten bestimmte Organvolumen soll untersucht werden, ob sie die Harntraktfunktion oder die Lebensqualität beeinflussen. Es wird angenommen, dass ein großes zu implantierendes Prostatavolumen, ein hohes Prostata D90, ein hohes Prostata V100, ein hohes Prostata V150, ein hohes Rektum D2cc und ein hohes Rektum D0,1cc in der Online-Planung sowie in der CT2-Nachplanung mit schlechteren postoperativen Harntraktfunktionen und einer niedrigen posttherapeutischen Lebensqualität einhergehen. Außerdem wird für die nur in der Online-Planung erhobenen Parameter der Urethra angenommen, dass ein großes Volumen der Urethra, ein hohes Urethra D10, ein hohes Urethra D30 und ein hohes Urethra D0,1cc

mit schlechten postoperativen Harntraktfunktionen und einer niedrigen posttherapeutischen Lebensqualität einhergehen.

In der Betrachtung der nicht-dosimetrischen Parameter wird der Literatur entsprechend angenommen, dass gute Harntraktfunktionen vor der Therapie, ein niedriges Alter zum Zeitpunkt der Seed-Implantation, eine lange Nachbeobachtungszeit bei der Erhebung des IPSS sowie eine niedrige insgesamt implantierte Aktivität mit guten postoperativen Harntraktfunktionen und einer hohen posttherapeutischen Lebensqualität einhergehen. Die Ergebnisse zu der Relevanz der Anzahl verwendeter Nadeln und Seeds pro ml implantierten Prostatavolumens variieren in der Literatur und werden hier ebenfalls untersucht.

Die beschriebenen Hypothesen sollen in dieser Arbeit bestätigt oder widerlegt werden, um mögliche kritische Punkte in der Durchführung der interstitiellen Brachytherapie bei einem Prostatakarzinom aufzuzeigen. Es hat sich als schwierig herausgestellt, auf dem schmalen Grat zwischen optimaler Tumorkontrolle und möglichst geringen Nebenwirkungen geeignete Parameter für die Durchführung der Therapie festzulegen. Hierbei sollen die Ergebnisse dieser Untersuchung weiterhelfen. Außerdem sollen die Ergebnisse genutzt werden, um die Qualität der LDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms an der Klinik für Strahlentherapie am UKSH, Campus Kiel, zu evaluieren.

B. Material und Methoden

1. Patientenkollektiv

In der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein am Campus Kiel wurden zwischen Juli 2001 und Januar 2010 137 Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit einer LDR-Brachytherapie durch Iod-125-Seeds behandelt. Für die Aufnahme in die Untersuchungen dieser Arbeit galten folgende Einschlusskriterien:

- LDR-Brachytherapie als primärer, kurativer Therapieansatz
- korrekte Durchführung und vollständiger Abschluss der Strahlentherapie

Grundlage für die Datenerhebung waren die Krankenakten. Ihnen wurden alle wichtigen Daten über den Patienten, histologische bzw. klinische Beurteilungen durch die Pathologen bzw. Urologen, vorangegangene Eingriffe an der Prostata, Laborwerte und Details über die Strahlentherapie entnommen. Die Patientendaten, die zur Indikationsstellung nach den Empfehlungen der GEC-ESTRO (Ash, Flynn et al. 2000) und nach Salembier et al. (Salembier, Lavagnini et al. 2007) vor der LDR-Brachytherapie erhoben wurden, sind in der folgenden Tabelle 6 zusammengefasst und werden anschließend beschrieben. Die Angabe „fehlend“ bezieht sich stets auf die Gesamtzahl der 137 behandelten Patienten.

Patientenalter:	Mittleres Alter:	68 Jahre
	Minimum:	48 Jahre
	Maximum:	82 Jahre
Gleason Score:	4:	11
	5:	10
	6:	81
	7a:	3
	Fehlend:	32
iPSA (ng/ml):	0-4,0:	18
	4,1-10:	77
	10,1-20:	3
	>20,1:	0
	Fehlend:	39

T-Stadium:	T1c:	11
	T2a:	76
	T2b:	15
	Fehlend:	35
IPSS (Punkte) vor der Implantation (IPSS-Gesamt-prae):	0-7:	53
	8-19:	21
	20-35:	0
	Fehlend:	63
Prostatavolumen (ml) in der Eingangsuntersuchung:	<40:	81
	40-60:	19
	>60:	1
	Fehlend:	36
Vorangegangene TUR-Prostata:	Ja:	7
	Nein:	94
	Fehlend:	36

Tab.6 Patientendaten erhoben zur Indikationsstellung der LDR-Brachytherapie

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Seed-Implantation betrug 68,41 Jahre bei einer Standardabweichung (SD) von 6,31 Jahren. Der jüngste Patient war 48 und der älteste 82 Jahre alt. Das Grading der Prostatakarzinome ergab Gleason-Scores zwischen 4 und 7a. Elf Prostatakarzinome hatten einen Gleason-Score von 4, zehn Karzinome einen Gleason-Score von 5, 81 Karzinome einen Gleason-Score von 6 und drei Karzinome entsprachen einem Gleason-Score von 7a. Im Staging der Prostatakarzinome zeigten sich Tumorstadien zwischen T1c und T2b. Elf der Prostatakarzinome befanden sich im Stadium T1c, 76 der Karzinome befanden sich im Stadium T2a und 15 der Karzinome entsprachen dem Tumorstadium T2b. In der serologischen Untersuchung lag der initiale PSA (iPSA) bei 18 Patienten im Bereich von 0-4,0 ng/ml, bei 77 Patienten im Bereich von 4,1-10 ng/ml und bei drei Patienten im Bereich von 10,1-20 ng/ml. Das mittlere Prostatavolumen der Patienten vor der Implantation betrug 31,55 ml. Die größte Prostata hatte ein Volumen von 65 ml, das kleinste Prostatavolumen betrug 12 ml. In der Eingangsuntersuchung betrug das Volumen der Prostata damit bei 81 Patienten weniger als 40 ml, bei 19 Patienten 40 bis 60 ml und bei einem Patienten mehr als 60 ml. Der IPSS lag vor der Seed-Implantation bei 53 Patienten zwischen 0 und 7 und bei 21 Patienten im Bereich von 8 bis 19. Bei sieben Patienten wurde vor der Seed-Implantation eine TUR-Prostata

durchgeführt. Die hier behandelten Patienten haben ein Prostatakarzinom mit einem niedrigen Risikoprofil („Low-Risk“, siehe Tab. 4 im Abschnitt 5).

2. Transperineale permanente Seed-Implantation (TPSI)

Der folgende Abschnitt beschreibt den Ablauf der LDR-Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms so, wie er in der Klinik für Strahlentherapie am UKSH, Campus Kiel, durchgeführt wird. Es erfolgt die Implantation von einzelnen Iod-125-Seeds mit einer Luftkermastärke von $0,635 \text{ cGycm}^2\text{h}^{-1}$ (entspricht einer Aktivität von 0,5 mCi).

Zwei bis drei Wochen vor der eigentlichen Implantation werden die Patienten zu einer Voruntersuchung einbestellt. Einerseits findet eine volumetrische Untersuchung der Prostata statt, nach der die benötigte Seed-Anzahl ermittelt wird. Zum anderen sind Kontraindikationen und die praktische Durchführbarkeit der Implantation zu überprüfen. Der Patient muss für den Eingriff in Steinschnittlage gelagert und die gesamte Prostata mittels perinealer Punktion erreicht werden können. Ein enger Winkel des Os pubis kann unter Umständen den ventrolateralen Bereich der Prostata überlappen und so eine perineale Punktion beeinträchtigen. Der Schambeinwinkel wird deshalb vorab beurteilt.

Für die Durchführung der permanenten Seed-Implantation ist am Tag der Operation ein multidisziplinäres Team bestehend aus Strahlentherapeut, Medizinphysiker, Urologe, Anästhesist, MTA und OP-Pflegepersonal notwendig. Die Seed-Implantation erfolgt unter OP-Bedingungen und wird unter Voll- oder Spinalanästhesie durchgeführt. Für den Eingriff wird der Patient katheterisiert und in Steinschnittlage gebracht. Die Blase wird zur radiologischen Abgrenzung mit Kontrastmittel gefüllt, sodass sie unter Durchleuchtung sicher von der Prostatabasis abzugrenzen ist. Die Urethra ist durch den liegenden Katheter sichtbar. Eine Ultraschallsonde, die zur exakten Positionierung auf einer Führungsschiene, der sogenannten Stepper-Einheit, fixiert ist, wird transrektal eingeführt. Diese Ultraschallsonde ist mit einem Bestrahlungsplanungsrechner verbunden. Für die Seed-Nadelpositionierung wird die Prostata symmetrisch auf einem Template abgebildet, das auf der Stepper-Einheit unmittelbar vor dem Perineum fixiert ist. Das Template mit Markierungen in horizontaler und vertikaler Ausrichtung dient in Form einer Schablone als Rasterverteilungsmuster für die Seed-Nadeln. Eine exakte Positionierung der Seeds

innerhalb des Prostatagewebes ist mit Hilfe des Templates durch die parallele Führung der einzelnen Nadeln und durch die Zuweisung der einzelnen Nadeln zu bestimmten Koordinaten möglich. Die Erstellung des endgültigen Bestrahlungsplans erfolgt erst im OP unmittelbar vor der Durchführung der Seed-Implantation im Rahmen einer Online-Planung. Nachdem die transrektale Ultraschallsonde im Rektum positioniert wurde, wird eine Volumenmessung durchgeführt. Dazu werden in Abständen von 5 mm mit Beginn 5 mm oberhalb der Prostata und mit Ende 5 mm unterhalb des Organs transversale Ultraschallbilder akquiriert und die betrachteten Organe (Prostata, Urethra, Rektum) manuell Schicht für Schicht konturiert. Die sonographischen Daten werden direkt auf den Bestrahlungsplanungscomputer mit dem Planungsprogramm VariSeed 8.0 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) transferiert. Dort kann nun unter Beachtung der kritischen Dosisparameter die genaue Anzahl und Lokalisation der Seeds kalkuliert werden. Dabei wird mit dem TG-43 Formalismus eine Isodosenlinie von 145 Gy berechnet, die mit einem Sicherheitsabstand von rund 5 mm am apikalen und 3 mm am basalen Pol die Prostata umgibt. Auf diese Weise werden sowohl die Dosis-Volumen-Histogramme (Erklärung folgt später unter Punkt 3.2 „Dosis-Volumen-Histogramme“) der als „Organs at risk“ bestimmten Strukturen Urethra und Rektum, als auch das Dosis-Volumen-Histogramm der als „target volume“ festgelegten Prostata berücksichtigt (Block, Czempiel et al. 2006). Sind alle Vorbereitungen getroffen, werden die Seeds in die Prostata implantiert. Die Seeds werden über die exakt parallel platzierten Hohladeln, deren Positionen im Template im Vorbestrahlungsplan festgelegt wurden, mit Hilfe eines Mick-Applikators, in die Prostata eingebracht. Nach der Implantation der ersten Seeds in einer bestimmten Tiefe werden diese Hohladeln in kontrollierten Schritten zurückgezogen, wobei schrittweise über jede Hohladel weitere Seeds abgelegt werden können. Die Implantation findet unter ständiger Ultraschall-Echtzeit-Kontrolle statt (realtime- oder Online-Planung). Kommt es intraoperativ zu dosimetrischen Abweichungen vom Vorbestrahlungsplan, kann direkt darauf reagiert werden. Anzahl und Lage der noch zu implantierenden Seeds können nach erneuter intraoperativer Berechnung angepasst und auf diese Weise durch den Patienten induzierte Lage-, Größen- und Formveränderungen der Prostata minimiert werden. Es können während des Eingriffs permanent Optimierungen am Bestrahlungsplan vorgenommen werden.

Eine abschließende Röntgenübersichtsaufnahme dokumentiert die ungefähre Lage und die Anzahl der implantierten Seeds. Der gesamte Eingriff dauert in der Regel ein bis zwei Stunden. Es schließt sich ein kurzstationärer Klinikaufenthalt an.

3. Erhebung dosimetrischer Parameter

3.1 Dosimetrische Nachplanung

Zur Bestimmung und Verifikation der tatsächlich dem Patienten applizierten Strahlendosis wird als Qualitätssicherung und Qualitätskontrolle ungefähr vier Wochen nach Durchführung der Seed-Implantation eine Dosis-Nachplanung durchgeführt. Diese erfolgt als CT-Untersuchung (CT2). Um eine Variabilität in diesem untersucherabhängigen Schritt zu minimieren, wurde die Konturierung der CT-Untersuchungen für die Auswertungen in dieser Arbeit von nur einer erfahrenen Person durchgeführt bzw. nachkontrolliert.

Die folgende Abbildung 5 zeigt die Darstellung von Isodosenlinien im CT einer Nachplanung. Isodosenlinien visualisieren Areale mit gleicher Dosis. Insbesondere die grüne Isodosenlinie als die Isodosenlinie der Verschreibungsdosis (145 Gy) ist von Bedeutung. Zur Berechnung der Organvolumina wurden die Prostata (rot) und das Rektum (blau) manuell konturiert. Die Urethra ist bei diesen Aufnahmen in der Regel nicht zu identifizieren, da für die CT-Datenaufnahme kein Katheter gelegt wurde.

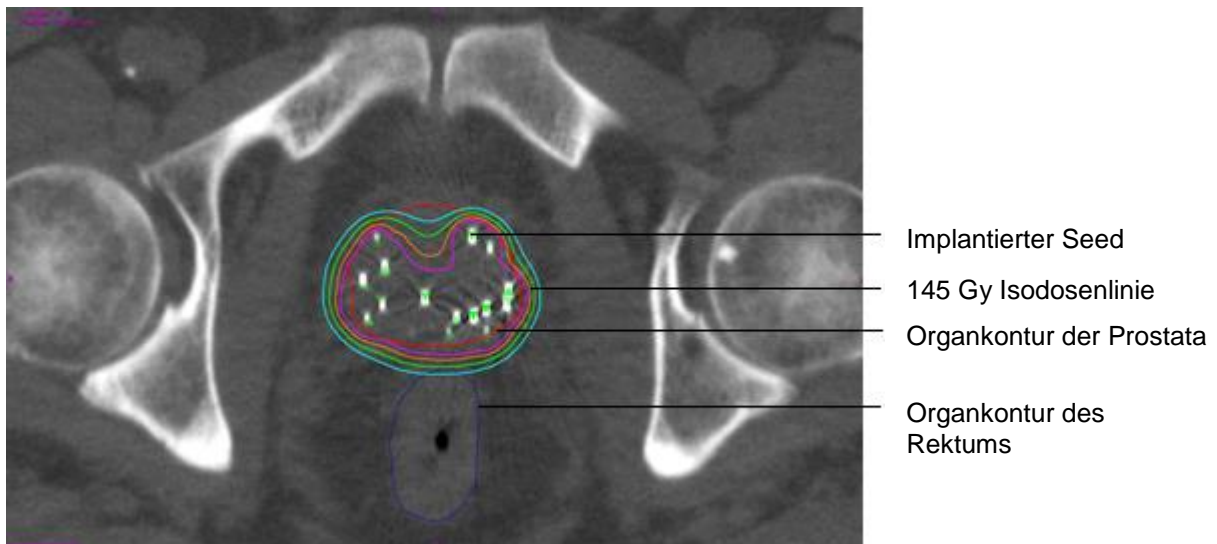


Abb.5 Darstellung der Dosisverteilung in der Prostata mittels Isodosenlinien im CT
(erstellt mit VariSeed 8.0)

3.2 Dosis-Volumen-Histogramme

Zur Beurteilung und Visualisierung der Dosisverteilung in den abgebildeten Strukturen werden Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) verwendet, die VariSeed 8.0 mit Hilfe des TG-43 Formalismus berechnet. Die Darstellung des DVH kann in kumulativer und in integraler Form erfolgen. Bei den integralen DVH gibt jeder Punkt der Kurve die Summe der Punkte an, die eine bestimmte Gesamtdosis erhalten. Das kumulative DVH stellt das prozentuale Volumen einer abgebildeten Struktur, z.B. eines Risikoorgans, auf der Ordinate dar, welches eine Dosis größer oder gleich der auf der Abzisse dargestellten Dosis erhält. In der graphischen Darstellung wird die Dosis entweder als absolute Dosis in Gray oder als relative Dosis in Prozent bezogen auf die Referenzdosis angegeben. Für das Volumen gibt es ebenfalls zwei Möglichkeiten der Darstellung. Entweder es wird als absolutes Volumen in cm^3 oder als relatives Volumen in Prozent bezogen auf das Gesamtvolumen des jeweiligen Risikoorgans angegeben. Die Dosis wird auf der Abzisse und das Volumen auf der Ordinate aufgetragen. Aufgrund der übersichtlicheren Darstellung wird in der Regel, ebenso wie in dieser Arbeit, die kumulative Form der Darstellung verwendet.

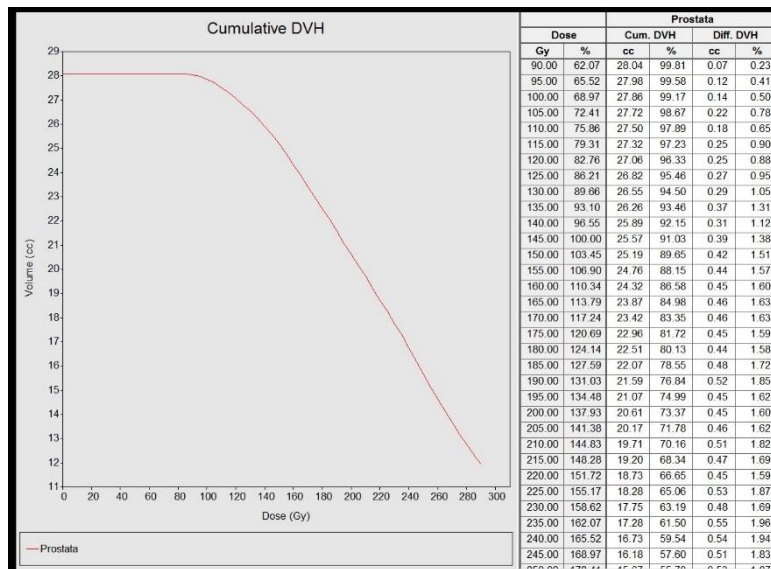


Abb.6 Beispiel eines kumulativen DVH der Prostata erstellt mit VariSeed 8.0

3.3 Erfasste Dosisparameter und Organvolumina

Folgende Dosisparameter und Organvolumina wurden intraoperativ in der Online-Planung sonographisch festgehalten bzw. aus den zur Nachplanung durchgeführten CT-Untersuchungen gemäß den Empfehlungen der GEC-ESTRO ermittelt:

	Online-Planung	CT-Nachplanung
Prostata	Organvolumen [ml]	Organvolumen [ml]
	D ₉₀ [Gy]	D ₉₀ [Gy]
	V ₁₀₀ [cc]	V ₁₀₀ [cc]
	V ₁₅₀ [cc]	V ₁₅₀ [cc]
Rektum	D _{2cc} [Gy]	D _{2cc} [Gy]
	D _{0,1cc} [Gy]	D _{0,1cc} [Gy]
Urethra	Organvolumen [ml]	
	D ₁₀ [Gy]	
	D ₃₀ [Gy]	
	D _{0,1cc} [Gy]	

Tab.7 Erfasste Dosisparameter

Erläuterungen zu der Bedeutung dieser Dosisparameter finden sich im Abschnitt 1.5.3.4 „Physikalische Grundlagen der LDR-Brachytherapie“.

4. Erfassung nicht-dosimetrischer Parameter

Als weitere Parameter mit möglicherweise relevantem Einfluss auf die Harntraktfunktion oder die Harntraktfunktion-assoziierte Lebensqualität wurden die Anzahl der bei der Implantation verwendeten Nadeln und die Anzahl der implantierten Seeds den Krankenakten entnommen. Aus den absoluten Anzahlen verwendeter Nadeln und implantierter Seeds konnten relative Werte pro ml Prostatavolumen berechnet werden. Hierfür wurde das in der Online-Planung bestimmte Prostatavolumen verwendet. Aus der Anzahl der implantierten Seeds und den Informationen über das implantierte Nuklid konnte die insgesamt implantierte Aktivität berechnet werden.

5. Erfassung biochemischer Rezidivfreiheit

Als biochemische Parameter für ein Rezidiv wurden die Verläufe der PSA-Werte der Patienten erfasst. Der initiale PSA-Wert (iPSA) vor der Therapie wurde den Krankenakten entnommen. Durch eine schriftliche Befragung der behandelnden Urologen bezüglich des Verlaufes der PSA-Werte der Patienten nach der Therapie wurde die Datenbank der Klinik für Strahlentherapie am UKSH, Campus Kiel, ergänzt. Es erfolgte die Erhebung der PSA-Werte im ersten Jahr nach der interstitiellen Brachytherapie im Abstand von drei Monaten, danach für einen Zeitraum von weiteren vier Jahren im Abstand von sechs Monaten, anschließend jährlich. Der maximale Nachbeobachtungszeitraum beträgt in der Betrachtung der PSA-Verläufe 60 Monate. Als rezidivfrei werden nach den Empfehlungen der American Society for Radiation Oncology (ASTRO) die Patienten beschrieben, bei denen drei konsekutive Anstiege im PSA-Verlauf in Abständen von mindestens drei Monaten nach Erreichen des posttherapeutischen PSA-Nadirs ausbleiben (ASTRO 1997). Der PSA-Nadir ist der niedrigste nach der Therapie erreichte PSA-Wert. Es wurden in dieser Untersuchung die Patienten in die Beurteilung der Rezidivfreiheit nach der ASTRO-Definition eingeschlossen, von denen drei oder mehr PSA-Werte aus der Nachsorge vorlagen.

6. Erfassung der Harntraktfunktion und Harntraktfunktion-assoziierten Lebensqualität

Die Erfassung der Harntraktfunktion (IPSS-Gesamt-post) und der Harntraktfunktion-assoziierten Lebensqualität (IPSS-LQ-post) nach der Therapie erfolgte durch eine anonymisierte, schriftliche Befragung der Patienten unter Verwendung des IPSS-Fragebogens (siehe Abbildung 7). Diese Befragung wurde im August 2011 durchgeführt. Einen identischen Bogen füllten die Patienten auch vor der Implantation aus. Die Ergebnisse dieser ersten Befragung vor der Implantation (IPSS-Gesamt-prae) wurden den Akten der behandelnden Urologen entnommen. Der Nachbeobachtungszeitraum zwischen der Seed-Implantation und dem Zeitpunkt der Erhebung des IPSS-Gesamt/LQ-post wurde berechnet.

6.1 International Prostate Symptom Score (IPSS)

Der IPSS stellt das offizielle, weltweit empfohlene Symptombeurteilungssystem für Patienten mit einem chronischen Prostataleiden dar (Cockett, Aso et al. 1991). Er ermöglicht somit einen Vergleich im Rahmen von internationalen Studien. Der Fragebogen ist so angelegt, dass der Patient ihn selbstständig ausfüllen kann. Der Score umfasst sieben Fragen, die folgende Miktionsymptome betreffen:

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

Bei der Erhebung des Scores weist der Patient den Fragen bei der Beantwortung Punkte mit einer Skalenbreite von 0 (= niemals) bis 5 (= fast immer) zu. Der Gesamtscore beträgt dementsprechend zwischen 0 und 35 Punkten, wobei eine höhere Gesamtpunktzahl aus einer größeren Symptomatik resultiert. Die Symptomenschwere wird in folgende Kategorien eingeteilt:

- Leichtgradig symptomatisch (0-7 Punkte)
- Mittelgradig symptomatisch (8-19 Punkte)
- Hochgradig symptomatisch (20-35 Punkte)

Eine achte Frage bildet die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Harntraktsymptome ab. Hierbei vergibt der Patient Punkte mit einer Skalenbreite von 0 (= ausgezeichnet) bis 6 (= sehr schlecht). Eine hohe Punktzahl bedeutet hierbei eine große Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Symptome.

Internationaler Prostata Symptomen-Score (IPSS) - Herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V. als offizieller urologischer Bewertungsstandard für Beschwerden des unteren Hamtraktes bei gutartiger Prostatavergrößerung.							
Bitte kein falscher Stolz bei Prostata-Beschwerden! Dieser Test soll Ihnen dabei helfen, eines der häufigsten Männerleiden in der 2. Lebenshälfte - die gutartige Prostatavergrößerung - frühzeitig zu erkennen. Sie erhalten einen Hinweis über die Schwere Ihrer Erkrankung und die Notwendigkeit einer ärztlichen Behandlung.							
Die Angaben beziehen sich auf die <u>letzten 4 Wochen</u>	niemals	seltener als in einem von fünf Fällen	seltener als in der Hälfte aller Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte aller Fälle	fast immer	
Bitte ankreuzen							
1. Wie oft hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	0	1	2	3	4	5	
2. Wie oft mussten Sie innerhalb von 2 Stunden ein zweites Mal Wasser lassen?	0	1	2	3	4	5	
3. Wie oft mussten Sie beim Wasserlassen mehrmals aufhören und wieder neu beginnen?	0	1	2	3	4	5	
4. Wie oft hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	0	1	2	3	4	5	
5. Wie oft hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	0	1	2	3	4	5	
6. Wie oft mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	0	1	2	3	4	5	
7. Wie oft sind Sie im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen?	niemals 0	einmal 1	zweimal 2	dreimal 3	viermal 4	≥ fünfmal 5	
Zur Ermittlung des Gesamt-IPSS-Scores einfach die zutreffenden Ziffern zusammenzählen				Gesamt-IPSS-Score Σ =			
Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Harntraktsymptome							
	ausgezeichnet	zufrieden	überwiegend zufrieden	gemischt, teils zufrieden, teils unzufrieden	überwiegend unzufrieden	unglücklich	sehr schlecht
Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen in Ihrem weiteren Leben nicht mehr ändern würden?	0	1	2	3	4	5	6
Lebensqualität Index L=							

Abb.7 IPSS-Fragebogen herausgegeben von der Deutschen Gesellschaft für Urologie e.V.

7. Statistische Auswertung

Die erhobenen Daten wurden mit dem Programm Excel2013® für Windows verwaltet. Alle statistischen Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS® (Statistical Program for Social Science) für Windows durchgeführt und ausgewertet. Für alle erhobenen Parameter wurden Häufigkeitsanalysen durchgeführt und deskriptive Statistiken erstellt. Die Korrelationsanalyse zwischen den Merkmalen IPSS-Gesamt-post sowie IPSS-LQ-post und den erhobenen dosimetrischen und nicht-dosimetrischen Parametern wurde mit dem Spearman-Korrelationskoeffizienten durchgeführt. Dieser wurde als geeignetes Maß für die Stärke und Richtung monotoner Zusammenhänge in dieser einen Score betrachtenden Untersuchung ausgewählt. Scores sind per definitionem nicht normalverteilt und somit wurden die Kriterien anderer Maße nicht erfüllt. Konventionskonform wurden für das Alpha-Niveau statistisch signifikanter Ergebnisse p-Werte $< 0,05$ festgelegt. Zur Überprüfung eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Merkmalen IPSS-Gesamt-prae und IPSS-Gesamt-post wurde ein Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt. Dieser nicht-parametrische Test ist geeignet für die Untersuchung nicht normalverteilter Daten und wurde deshalb ausgewählt. Auch hierbei wurden für das Alpha-Niveau statistisch signifikanter Unterschiede p-Werte $< 0,05$ festgelegt. Die Beurteilung des Merkmals Rezidivfreiheit erfolgte deskriptiv unter manueller Betrachtung der erhobenen Parameter nach den unter Punkt B.6. „Erfassung biochemischer Rezidivfreiheit“ beschriebenen Definitionen.

C. Ergebnisse

1. Dosimetrische Parameter und Organvolumina

Die Fallzahlen liegen für alle erhobenen Parameter in der Online-Planung bei n=135 Patienten und in der CT2-Nachplanung bei n=108 Patienten.

Zunächst erfolgt die Beschreibung der Organvolumina der Prostata, die in den beiden Messungen (Online-Ultraschall kurz vor der Implantation, CT vier Wochen nach Implantation) bestimmt wurden. In der Online-Planung beträgt das Organvolumen der Prostata im Mittel 28,02 ml (SD=10,10 ml). Das Minimum liegt bei 10,00 ml und das Maximum liegt bei 63,20 ml. In der CT2-Nachplanung beträgt der Mittelwert des Organvolumens der Prostata 28,26 ml (SD=9,34 ml). Das größte Prostatavolumen umfasst 51,85 ml und das kleinste Volumen 10,16 ml.

Im Folgenden wird die Dosimetrie der Prostata beschrieben; zunächst das D90, dann das V100 und zuletzt das V150. Die prozentualen Angaben in den Ergebnissen aus der Online-Planung beziehen sich auf die Verschreibungsdosis und die Empfehlungen von Salembier et al. (siehe Abschnitt A.1.5.3.4 „Physikalische Grundlagen der Brachytherapie“ und Abschnitt D.2. „Diskussion der Dosimetrie“).

Der Mittelwert des D90 der Prostata beträgt in der Online-Planung 156,56 Gy (SD=20,52). Das minimal erreichte D90 der Prostata liegt bei 95,10 Gy und das maximal erreichte D90 der Prostata bei 212,30 Gy. Bei 21,5 % der Patienten folgt hieraus ein D90 von ≤ 145 Gy, bei 78,5 % der Patienten wird ein D90 von > 145 Gy erreicht. In der CT2-Nachplanung beträgt das D90 der Prostata im Mittel 134,92 Gy (SD=24,66 Gy). Das Minimum beträgt 77,30 Gy und das Maximum 212,50 Gy.

Aus der in der Online-Planung durchgeführten Dosimetrie errechnet sich ein V100 der Prostata von im Mittel 26,06 cc (SD 9,61 cc). Das Minimum liegt bei 9,10 cc und das Maximum bei 56,90 cc. In Relation zum Zielvolumen wird damit bei 71,1 % der Patienten ein V100 von ≤ 95 % der Verschreibungsdosis von 145 Gy erreicht, bei 28,9 % der Patienten wird ein V100 von > 95 % der Verschreibungsdosis erreicht. In der CT2-Nachplanung beträgt das mittlere V100 der Prostata 24,15 cc (SD=8,17 cc). Das Minimum liegt bei 8,21 cc und das Maximum bei 46,24 cc.

Der Mittelwert des in der Online-Planung bestimmten V150 der Prostata beträgt 18,66 cc (SD=6,82 cc). Das minimale V150 der Prostata entspricht 6,50 cc, das maximale V150 der Prostata 39,00 cc. In Relation zum Zielvolumen wird damit bei 3 % der

Patienten ein V150 von ≤ 50 % der Verschreibungsdosis von 145 Gy und bei 97 % der Patienten ein V150 > 50 % der Verschreibungsdosis erreicht. In der CT2-Nachplanung beträgt das V150 der Prostata im Mittel 16,55 cc (SD=6,31 cc). Das Minimum liegt bei 4,99 cc und das Maximum bei 33,62 cc.

Im folgenden Absatz werden nun die für das Rektum erhobenen dosimetrischen Parameter D2cc und D0,1cc beschrieben. Der Mittelwert des in der Online-Planung bestimmten D2cc des Rektums entspricht 81,06 Gy (SD=23,83 Gy). Das minimal erreichte D2cc liegt bei 33,00 Gy und das maximal erreichte D2cc bei 157,20 Gy. Es errechnet sich damit bei 99,3 % der Patienten ein D2cc ≤ 145 Gy, bei 0,7 % der Patienten wird ein D2cc > 145 Gy erreicht. In der CT2-Nachplanung beträgt das D2cc des Rektums im Mittel 102,08 Gy (SD=35,74 Gy). Das Minimum liegt bei 36,70 Gy und das Maximum bei 226,50 Gy. In der Online-Planung wird für das Rektum im Mittel ein D0,1cc von 130,71 Gy (SD=36,75 Gy) berechnet. Das Minimum liegt bei 63,80 Gy und das Maximum bei 251,60 Gy. Es errechnet sich damit für 97 % der Patienten ein D0,1cc ≤ 200 Gy und für 3 % der Patienten ein D0,1cc > 200 Gy. In der CT2-Nachplanung beträgt das mittlere D0,1cc des Rektums 201,09 Gy (SD=93,84 Gy). Die minimale Dosis, die 0,1 cc des Rektums erhalten, liegt bei 67,77 Gy, die maximale Dosis liegt bei 698,71 Gy.

Im Folgenden werden die in der Online-Planung für die Urethra erhobenen Parameter beschrieben. Für die Urethra beträgt das mittlere Organvolumen in der Online-Planung 1,43 ml (SD=1,47). Das minimale Volumen liegt bei 0,30 ml und das maximale Volumen bei 14,20 ml. Der Mittelwert der Dosis, die 10 % der Urethra erhalten (D10), beträgt 201,97 Gy (SD=24,7 Gy). Das Minimum entspricht 137,70 Gy und das Maximum 305,10 Gy. Es errechnet sich damit für 80 % der Patienten ein D10 $\leq 217,5$ Gy, bei 20 % der Patienten wird ein D10 $> 217,5$ Gy erreicht. Das D30 der Urethra beträgt im Mittel 184,05 Gy (SD=26,33 Gy). Das Minimum liegt bei 109,10 Gy und das Maximum liegt bei 281,20 Gy. Es errechnet sich damit bei 55,6 % der Patienten ein D30 $\leq 188,5$ Gy, bei 44,4 % der Patienten wird ein D30 $> 188,5$ Gy erreicht. Das D0,1cc der Urethra beträgt im Mittel 205,10 Gy (SD=28,74). Das minimale D0,1cc der Urethra liegt bei 119,20 Gy, das maximale D0,1cc bei 311,10 Gy. Für die Nachuntersuchung im CT wurde den Patienten nicht erneut ein Harnblasenkatheter gelegt und somit die Urethra nicht visualisiert. Aus diesem Grund konnten in der CT2-Nachplanung keine dosimetrischen Werte für die Urethra erfasst werden.

Die folgende Tabelle fasst die vorangegangenen Ausführungen zusammen und stellt die in der Online-Planung und in der CT2-Nachplanung erhobenen Dosisparameter und Organvolumina jeweils mit Mittelwert, Median, Standardabweichung (SD), Minimum und Maximum dar.

Organ	Erhobener Parameter		Online-Planung (n=135)	CT2-Nachplanung (n=108)
Prostata	Organvolumen [ml]	Mittelwert: Median: SD: Min.: Max.:	28,02 25,80 10,10 10,00 63,20	28,26 27,10 9,34 10,16 51,85
	D ₉₀ [Gy]	Mittelwert: Median: SD: Min.: Max.:	156,56 159,50 20,52 95,10 212,30	134,92 133,20 24,66 77,30 212,50
	V ₁₀₀ [cc]	Mittelwert: Median: SD: Min.: Max.:	26,06 23,80 9,61 9,10 56,90	24,15 23,40 8,17 8,21 46,24
	V ₁₅₀ [cc]	Mittelwert: Median: SD: Min.: Max.:	18,66 17,30 6,82 6,50 39,00	16,55 16,13 6,31 4,99 33,62
Rektum	D _{2cc} [Gy]	Mittelwert: Median: SD: Min.: Max.:	81,06 79,10 23,83 33,00 157,20	102,08 97,66 35,74 36,70 226,50
	D _{0,1cc} [Gy]	Mittelwert: Median: SD: Min.: Max.:	130,91 129,70 36,75 63,80 251,60	201,09 179,38 93,84 67,77 698,71

Urethra	Organvolumen [ml]	Mittelwert: Median: SD: Min.: Max.:	1,43 1,10 1,47 0,30 14,20
	D ₁₀ [Gy]	Mittelwert: Median: SD: Min.: Max.:	201,97 202,50 24,72 137,70 305,10
	D ₃₀ [Gy]	Mittelwert: Median: SD: Min.: Max.:	184,05 185,00 26,33 109,10 281,20
	D _{0,1cc} [Gy]	Mittelwert: Median: SD: Min.: Max.:	205,10 203,50 28,74 119,20 311,10

Tab.8 Ergebnisse Dosisparameter in der Online-Planung und der CT2-Nachplanung

2. Nicht-dosimetrische Parameter

Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Seed-Implantation beträgt 68,4 Jahre (SD=6,31 Jahre). Der jüngste Patient ist 48 und der älteste Patient ist 82 Jahre alt. Bei einem n=134 werden im Mittel 20,09 Nadeln pro Implantationseingriff benötigt (SD=3,82 Nadeln). Die Anzahl an maximal verwendeten Implantationsnadeln beträgt 31, die Anzahl an mindestens verwendeten Nadeln beträgt 9. Bezogen auf das in der Online-Planung erhobene Prostata Volumen werden bei einer Standardabweichung von 0,23 Nadeln/ml im Mittel 0,78 Nadeln/ml verwendet. Mindestens 0,36 Nadeln/ml und maximal 1,59 Nadeln/ml werden benötigt. Den Patienten (n=136) werden im Mittel 47,21 Seeds pro Eingriff (SD 11,16 Seeds) implantiert. Die Anzahl an maximal implantierten Seeds beträgt 83, die Anzahl an mindestens implantierten Seeds beträgt 24. Bezogen auf das in der Online-Planung erhobene Organvolumen der Prostata werden im Mittel 1,8 Seeds/ml (SD=0,34 Seeds) verwendet. Das Minimum beträgt 0,96

Seeds/ml, das Maximum beträgt 3 Seeds/ml. Im Mittel wird eine Aktivität von 23,63 mCi (SD=5,48 mCi) implantiert. Die maximal implantierte Aktivität beträgt 41,5 mCi, die mindestens implantierte Aktivität beträgt 13,5 mCi.

Die folgende Tabelle fasst die Ergebnisse der erhobenen nicht-dosimetrischen Parameter unter zusätzlicher Angabe des Median und der 25. und 75. Perzentile zusammen.

Erhobener Parameter	N	Mittel-Wert	Standard-Abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25.	50.	75.
Alter bei Implantation	115	68,41	6,31	48	82	64,00	68,00	72,00
Anzahl verwendeter Nadeln	134	20,09	3,89	9	31	18,00	20,00	23,00
Anzahl Nadeln pro ml Prostatavolumen	134	0,78	0,23	0,36	1,59	0,61	0,72	0,90
Anzahl implantierter Seeds	136	47,21	11,16	24	83	40,00	46,00	55,00
Anzahl Seeds pro ml Prostatavolumen	136	1,80	0,34	0,96	3	1,53	1,73	2,00
Insgesamt implantierte Aktivität (mCi), die Einzelaktivität betrug 0.5 mCi für alle Patienten	136	23,63	5,48	13,5	41,5	20,00	23,00	27,50

Tab.9 Ergebnisse nicht-dosimetrischer Parameter

3. Harntraktfunktion und Harntraktfunktion-assoziierte Lebensqualität

3.1 IPSS-Gesamt-prae und IPSS-LQ-prae

Der Mittelwert des IPSS-Gesamt-prae beträgt in dieser Untersuchung bei einem n=74 5,62 Punkte (SD=4,35 Punkte). Der minimal erreichte Wert sind 0 Punkte, der maximale Wert sind 18 von 35 erreichbaren Punkten. Eine kategoriale Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Diagramm 1. Im Bereich „leichtgradig symptomatisch“ (0-7 Punkte) liegen 53 Patienten (71,6 %) und im Bereich „mittelgradig symptomatisch“ (8-

19 Punkte) 21 Patienten (28,4 %). Antworten im Bereich „hochgradig symptomatisch“ (20-35 Punkte) bleiben aus.

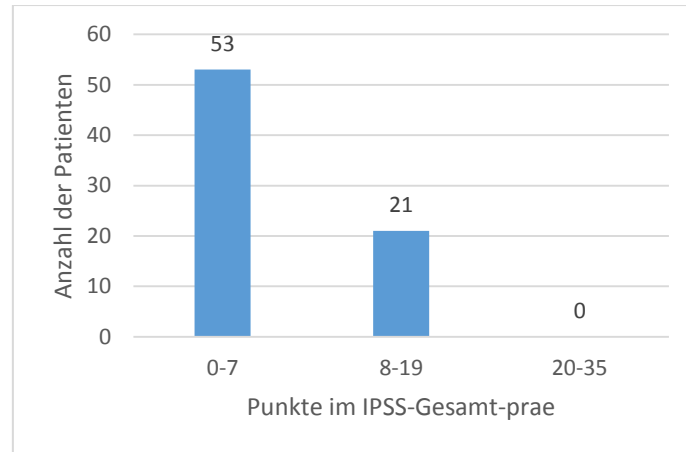


Diagramm 1 IPSS-Gesamt-prae in kategorialer Darstellung

Für den IPSS-LQ-prae ist $n=42$. Bei einer Standardabweichung von 1,1 Punkten beträgt der Mittelwert 1,86 Punkte, das Minimum 1 Punkt und das Maximum 6 Punkte. Das Diagramm 2 stellt die Ergebnisse kategorial dar. 20 (47,6 %) Patienten haben einen Index von 1, 13 (31,0 %) Patienten haben einen Index von 2, 6 (14,3 %) Patienten haben einen Index von 3 und ein Patient hat einen Index von 6 (2,4 %).

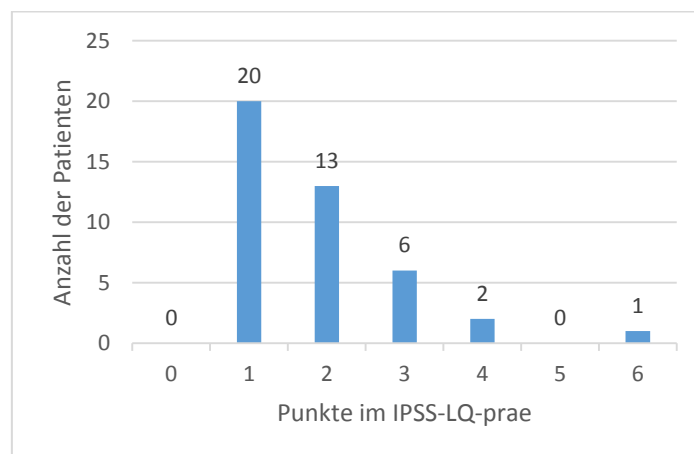


Diagramm 2 IPSS-LQ-prae in kategorialer Darstellung

3.2 IPSS-Gesamt-post und IPSS-LQ-post

Der Mittelwert des Nachbeobachtungszeitraums der Erhebung beträgt bei einem $n=82$ 58,29 Monate (SD=23,84 Monate). Der minimale Nachbeobachtungszeitraum dauert 19 Monate und der maximale Nachbeobachtungszeitraum beträgt 121 Monate. Abbildung 8 stellt die Nachbeobachtungszeiträume der Patienten dar.

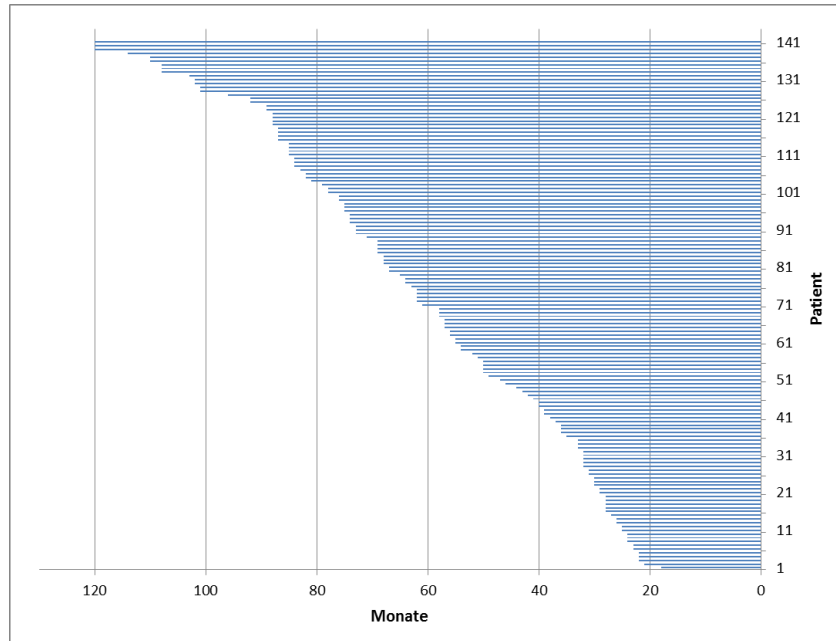


Abb. 8 Nachbeobachtungszeiträume in der Erhebung des IPSS

Die folgende Tabelle 10 entschlüsselt die Beantwortung der einzelnen Fragen des IPSS. Es ist vermerkt, wie oft mit einer Antwort auf die Fragen 1 bis 8 geantwortet wurde.

		Niemals	seltener als in einem von fünf Fällen	seltener als in der Hälfte aller Fälle	ungefähr in der Hälfte aller Fälle	in mehr als der Hälfte aller Fälle	fast immer	Σ	
1.	Wie oft während des letzten Monats hatten Sie das Gefühl, dass Ihre Blase nach dem Wasserlassen nicht ganz entleert war?	39	20	12	5	2	4	82	
2.	Wie oft während des letzten Monats mussten Sie in weniger als 2 Stunden ein zweites Mal Wasserlassen?	25	34	10	6	4	3	82	
3.	Wie oft während des letzten Monats mussten Sie mehrmals aufhören und wieder neu beginnen beim Wasserlassen?	49	19	6	2	2	4	82	
4.	Wie oft während des letzten Monats hatten Sie Schwierigkeiten, das Wasserlassen hinauszuzögern?	38	22	8	3	6	5	82	
5.	Wie oft während des letzten Monats hatten Sie einen schwachen Strahl beim Wasserlassen?	27	21	11	13	5	5	82	
6.	Wie oft während des letzten Monats mussten Sie pressen oder sich anstrengen, um mit dem Wasserlassen zu beginnen?	58	16	3	1	2	2	82	
		Niemals	einmal	zweimal	dreimal	Viermal	fünfmal oder mehr	Σ	
7.	Wie oft sind Sie während des letzten Monats im Durchschnitt nachts aufgestanden, um Wasser zu lassen? Maßgebend ist der Zeitraum vom Zubettgehen bis zum Aufstehen am Morgen.	7	33	22	12	7	0	81	
		ausgezeichnet	zufrieden	überwiegend zufrieden	teils zufrieden, teils unzufrieden	überwiegend zufrieden	unzufrieden	sehr schlecht	Σ
8.	Wie würden Sie sich fühlen, wenn sich Ihre jetzigen Symptome beim Wasserlassen in Ihrem weiteren Leben nicht mehr ändern würden?	18	37	13	9	2	3	0	82

Tab.10 Ergebnisse der Patientenbefragung mit dem IPSS-Bogen nach der Implantation

Aus den Ergebnissen der obenstehenden Tab. 10 errechnet sich für den IPSS-Gesamt-post bei einem n=82 ein Mittelwert von 8,02 Punkten (SD=7,66 Punkte). Der Median liegt hier bei 6, die 25. Perzentile bei 2,75 und die 75. Perzentile bei 12 Punkten. Der minimal erreichte Wert sind 0 Punkte und der maximal erreichte Wert sind 31 Punkte. Das Diagramm 3 stellt die Ergebnisse kategorial dar. Im Bereich „leichtgradig symptomatisch“ (0-7 Punkte) liegen 51 Patienten (62,2 %), im Bereich „mittelgradig symptomatisch“ (8-19 Punkte) 23 Patienten (28,0 %) und im Bereich „hochgradig symptomatisch“ (20-35 Punkte) 8 Patienten (9,8 %).

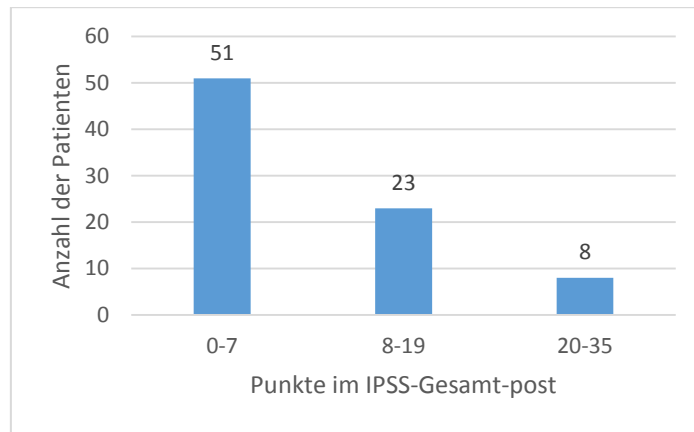


Diagramm 3 IPSS-Gesamt-post in kategorialer Darstellung

Der Mittelwert der IPSS-LQ-post beträgt bei einem $n=82$ 1,4 Punkte ($SD=1,28$ Punkte). Der Median liegt hier bei 1, die 25. Perzentile bei 1 und die 75. Perzentile bei 2 Punkten. Der minimal erreichte Wert sind 0 Punkte und der maximal erreichte Wert sind 5 Punkte. Das Diagramm 4 stellt die Ergebnisse nach Kategorien dar. 18 (22,0 %) Patienten erreichen einen Index von 0, 37 (45,1 %) Patienten einen Index von 1, 13 (15,9 %) Patienten haben einen Index von 2, 8 (9,8 %) Patienten haben einen Index von 3, 2 Patienten haben einen Index von 4 (2,4 %) und 4 (4,9 %) Patienten erreichen einen Index von 5.

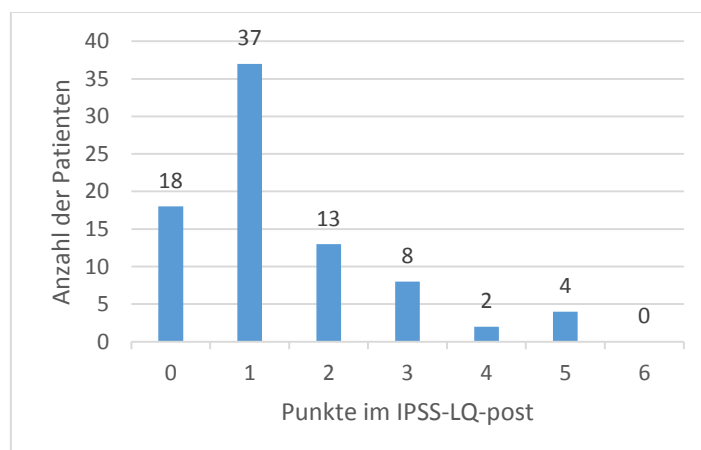


Diagramm 4 IPSS-LQ-post in kategorialer Darstellung

Die folgende Tabelle 11 fasst die Ergebnisse der Erfassung der Harntraktfunktion und der Harntraktfunktion-assoziierten Lebensqualität zusammen.

Erhobener Parameter	N	Mittelwert	Standard-Abweichung	Min.	Max.	Perzentile		
						25.	50.	75.
IPSS-Gesamt-prae	74	5,62	4,35	0	18	2,00	4,00	8,00
IPSS-LQ-prae	42	1,86	1,10	1	6	1,00	2,00	2,00
IPSS-Gesamt-post	82	8,02	7,66	0	31	2,75	6,00	12,00
IPSS-LQ-post	82	1,40	1,28	0	5	1,00	1,00	2,00
Nachbeobachtungszeitraum IPSS in Monaten	82	58,29	23,84	19	121	36,75	58,50	76,25

Tab.11 Ergebnisse der Harntraktfunktion und der Harntraktfunktion-assoziierten Lebensqualität

3.3 IPSS-Gesamt-prae und IPSS-Gesamt-post im Vergleich

Bei einem n=74 im IPSS-Gesamt-prae und einem n=82 im IPSS-Gesamt-post verringert sich der Anteil der Patienten im Bereich „leichtgradig symptomatisch“ (0-7 Punkte) von 71,6 % auf 62,2 %. Im Bereich „mittelgradig symptomatisch“ (8-19 Punkte) bleibt der Anteil der Patienten mit 28,4 % bzw. 28,0 % nahezu konstant. Der Anteil der Patienten im Bereich „hochgradig symptomatisch“ (20-35 Punkte) steigt von 0 % auf 9,8 % der Patienten. Das Diagramm 5 stellt die Ergebnisse des IPSS-Gesamt-prae und des IPSS-Gesamt-post in Boxplots gegenüber. Der Median des IPSS-Gesamt-prae beträgt 4 Punkte und der Median des IPSS-Gesamt-post beträgt 6 Punkte. Die Boxplots veranschaulichen eine größere Spannweite der erreichten Scores beim IPSS-Gesamt-post im Vergleich zum IPSS-Gesamt-prae. Stark vom Median abweichende Ergebnisse sind in dem Diagramm durch Punkte und die jeweilige Patientenummer dargestellt.

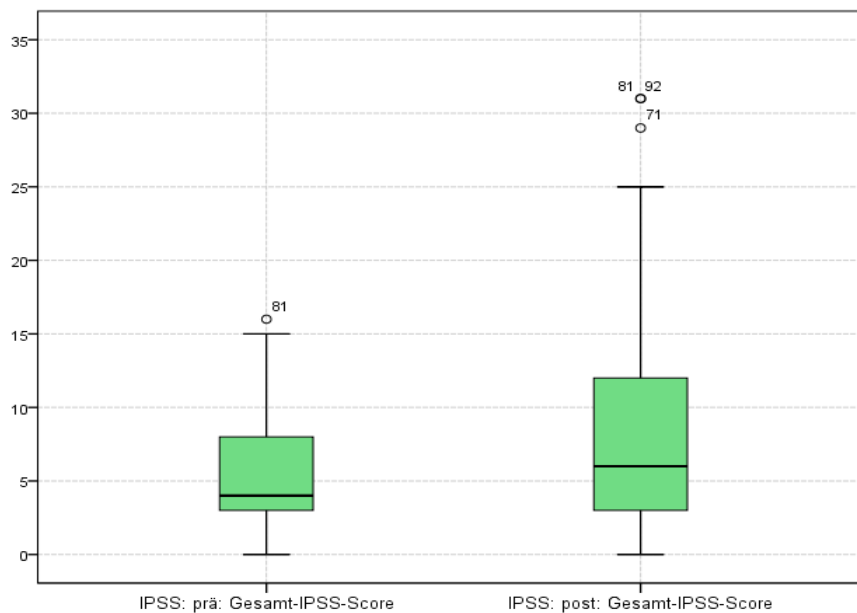


Diagramm 5 Boxplots IPSS-Gesamt-prae und IPSS-Gesamt-post

Der Wilcoxon-Rangsummentest für die verbundenen Stichproben IPSS-Gesamt-prae und IPSS-Gesamt-post wird mit einem $n=54$ durchgeführt. Es werden 23 negative Ränge (IPSS-Gesamt-post < IPSS-Gesamt-prae), 27 positive Ränge (IPSS-Gesamt-post > IPSS-Gesamt-prae) und vier Bindungen (IPSS-Gesamt-post = IPSS-Gesamt-prae) gebildet. Der Test ergibt bei einem $p=0,032$ einen signifikanten Unterschied zwischen IPSS-Gesamt-prae und IPSS-Gesamt-post.

4. PSA-Verlauf und biochemische Rezidivfreiheit

Nach der im Abschnitt B.6. beschriebenen Definition bleiben bei einem $n=56$ im Beobachtungszeitraum von maximal 60 Monaten 50 (89,3 %) Patienten rezidivfrei. Bei 6 (10,7 %) Patienten tritt ein biochemisches Rezidiv auf.

Der iPSA ($n=99$) liegt im Mittel bei 6,1 ng/ml mit einer Standardabweichung von 2,25 ng/ml. Das Minimum beträgt 0,54 ng/ml und das Maximum beträgt 11,3 ng/ml. Der Median liegt bei 5,97 ng/ml. Kategorial ist der iPSA im Abschnitt B.1. „Patientenkollektiv“ dargestellt. Drei Monate nach der Implantation ($n=38$) beträgt der Median 1,08 ng/ml. Nach sechs und nach neun Monaten ($n=40$) sinkt der Median auf 0,8 ng/ml bzw. 0,75 ng/ml. Zwölf Monate ($n=41$) nach der Seed-Implantation beträgt der Median 0,9 ng/ml. Nach 18 Monaten ($n=42$) fällt der Median auf 0,83 ng/ml. Nach 24 Monaten ($n=44$) liegt der Median bei 0,6 ng/ml und nach 30 Monaten ($n=40$) bei 0,4

ng/ml. Nach 36 Monaten (n=43) beträgt der Median 0,34 ng/ml und nach 42 Monaten (n=38) 0,39 ng/ml. Im weiteren Verlauf fällt der Median 48 Monate (n=44) nach der Seed-Implantation auf 0,21 ng/ml. Nach 54 Monaten (n=35) beträgt der Median 0,2 ng/ml. Nach 60 Monaten (n=36) und somit am Ende der Nachbeobachtungszeit dieser Untersuchung liegt der Median bei 0,17 ng/ml.

Das Diagramm 6 stellt die PSA-Werte im Verlauf der Nachsorge und den iPSA in Boxplots dar. Auf der Abzisse sind die PSA-Werte in ng/ml und auf der Ordinate die Nachbeobachtungszeit in Monaten dargestellt. In Form von Punkten und Sternen sind leichte und extreme Ausreißer eingezeichnet.

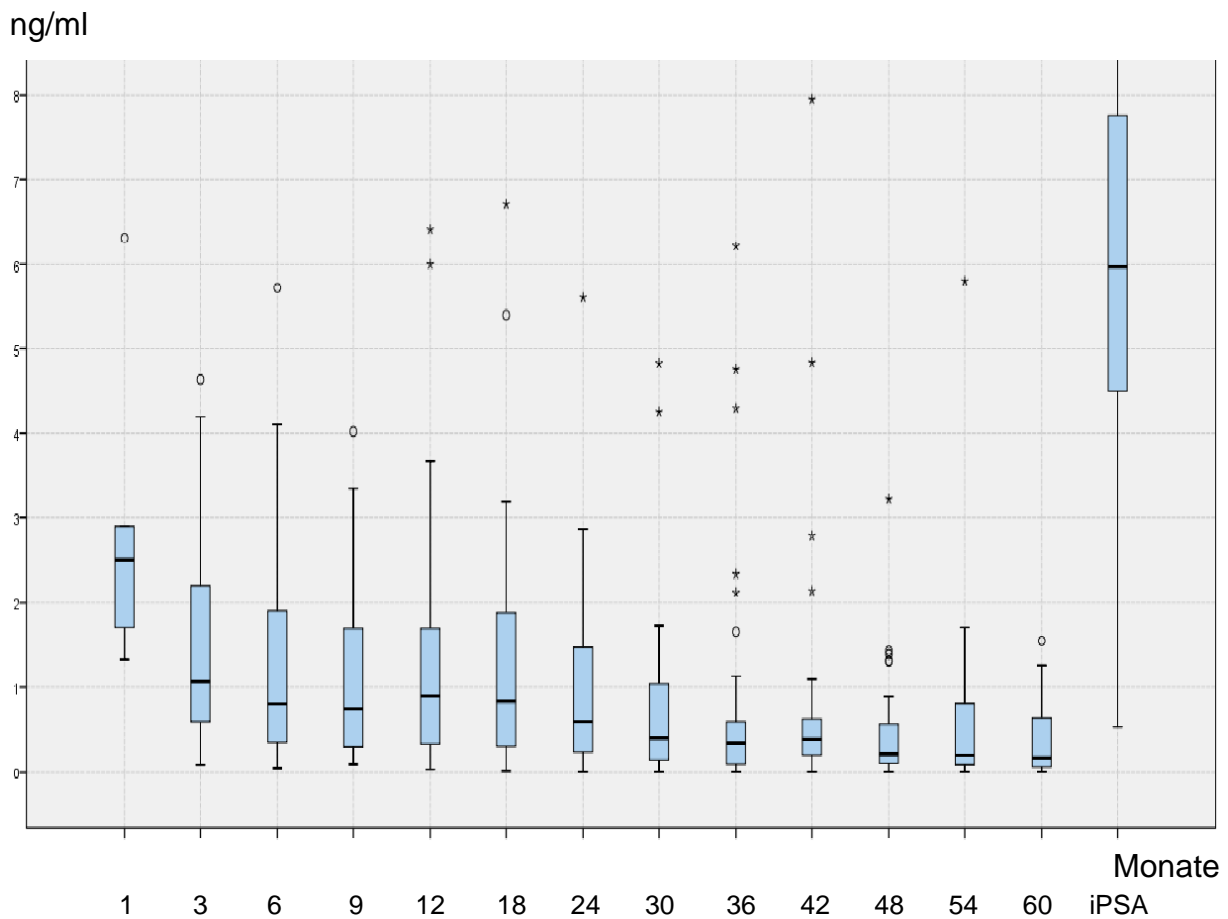


Diagramm 6 Darstellung des PSA-Verlaufes in Boxplots

5. Korrelationsanalysen

5.1 Korrelation der Harntraktfunktion mit dosimetrischen Parametern und Organvolumina

In der Dosimetrie zeigen sich zwischen dem IPSS-Gesamt-post und den in der Online-Planung erhobenen Parametern keine monotonen Zusammenhänge. Steigende Werte in der Dosimetrie gehen nicht mit einem steigenden IPSS-Gesamt-post einher. Auch das in der Online-Planung erhobene Prostataavolumen korreliert nicht signifikant mit dem IPSS-Gesamt-post. In der CT2-Nachplanung ist für das Prostata D90 $p=0,042$, für das Prostata V100 $p=0,013$ und für das Prostata V150 $p=0,008$. Diese Parameter zeigen einen monotonen Zusammenhang mit dem IPSS-Gesamt-post. Die Diagramme 7 bis 9 stellen diese Zusammenhänge dar, wobei die eingezeichnete Regressionsgerade nicht den Eindruck eines linearen Zusammenhanges erwecken soll. Alle anderen in der CT2-Nachplanung erhobenen dosimetrischen Parameter und das Organvolumen der Prostata zeigen keine signifikanten Korrelationen.

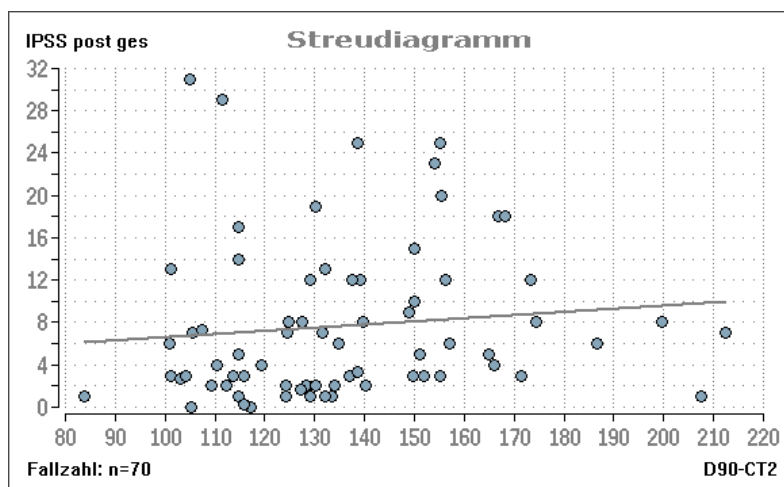


Diagramm 7

Monotoner Zusammenhang
Prostata D90 (Gy) CT2 und
IPSS-Gesamt-post

$r=0,244$
 $p=0,042$
 $n=70$

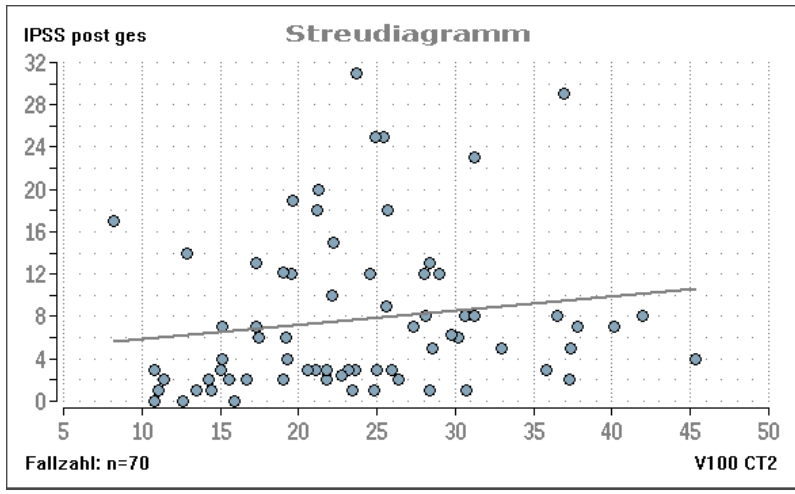


Diagramm 8

Monotoner Zusammenhang
 Prostata V100 (cc) CT2 und
 IPSS-Gesamt-post

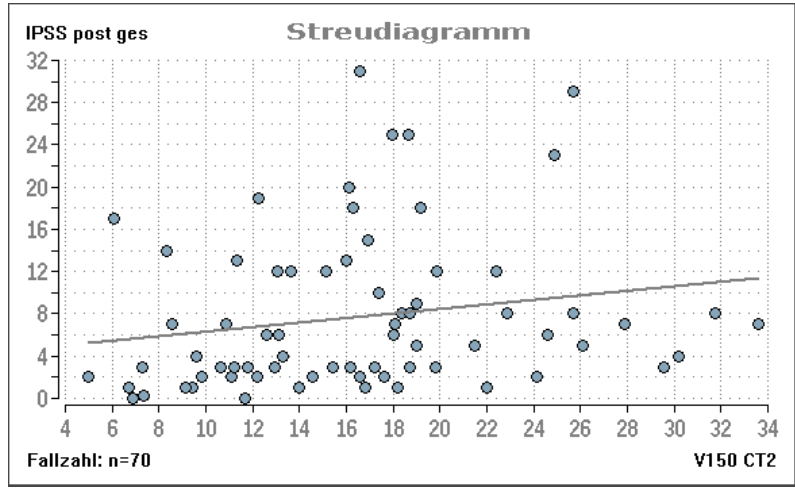


Diagramm 9

Monotoner Zusammenhang
 Prostata V150 (cc) CT2 und
 IPSS-Gesamt-post

Die folgende Tabelle 12 fasst die Ergebnisse der Korrelation der Harntraktfunktion mit den dosimetrischen Parametern und Organvolumina zusammen.

	Prostata volumen (ml) Online	Prostata D90 (Gy) Online	Prostata V100 (cc) Online	Prostata V150 (cc) Online	Urethra volumen (ml) Online	Urethra D10 (Gy) Online	Urethra D30 (Gy) Online	Urethra D0,1cc (Gy) Online
IPSS- Gesamt- post	r=0,176 p=0,118 n=81	r=0,124 p=0,275 n=81	r=0,179 p=0,113 n=81	r=0,174 p=0,123 n=81	r=-0,002 p=0,985 n=81	r=-0,017 p=0,883 n=81	r=0,007 p=0,952 n=81	r=-0,003 p=0,976 n=81

	Rektum D2cc (Gy) Online	Rektum D0,1cc (Gy) Online	Prostata volumen (ml) CT2	Prostata D90 (Gy) CT2	Prostata V100 (cc) CT2	Prostata V150 (cc) CT2	Rektum D2cc (Gy) CT2	Rektum D0,1cc (Gy) CT2
IPSS- Gesamt- post	r=0,039 p=0,729 n=81	r=0,022 p=0,843 n=81	r=0,227 p=0,059 n=70	r=0,244 p=0,042 n=70	r=0,299 p=0,013 n=70	r=0,318 p=0,008 n=70	r=0,054 p=0,658 n=70	r=-0,004 p=0,974 n=70

Tab.12 Spearman-Korrelationskoeffizient IPSS-Gesamt-post vs. Dosimetrische Parameter und Organvolumina

5.2 Korrelation der Harntraktfunktion mit nicht-dosimetrischen Parametern

Der IPSS-Gesamt-prae zeigt einen monotonen Zusammenhang mit dem IPSS-Gesamt-post ($p < 0,001$). Das Diagramm 10 stellt diesen Zusammenhang dar, wobei die eingezeichnete Regressionsgerade nicht den Eindruck eines linearen Zusammenhanges erwecken soll. Für die anderen erhobenen nicht-dosimetrischen Parameter zeigen sich keine signifikanten Korrelationen.

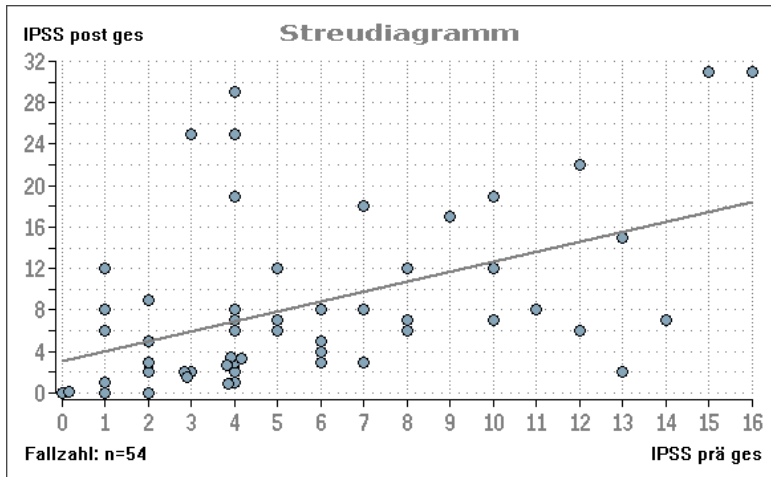


Diagramm 10

Monotoner Zusammenhang
IPSS-Gesamt-prae und
IPSS-Gesamt-post

$r=0,497$
 $p<0,001$
 $n=54$

Die folgende Tabelle 13 fasst die Ergebnisse der Korrelation der Harnttraktfunktion mit den nicht-dosimetrischen Parametern zusammen.

	Alter bei Implantation	Nadeln/ml Prostata-volumen Online	Seeds/ml Prostata-volumen Online	IPSS-Gesamt-prae	Nachbeobachtungs-zeitraum IPSS	Implantier-te Aktivität (mCi)	iPSA (ng/ml)
IPSS-Gesamt-post	$r=0,034$ $p=0,761$ $n=82$	$r=-0,198$ $p=0,078$ $n=80$	$r=-0,129$ $p=0,250$ $n=81$	$r=0,497$ $p<0,001$ $n=54$	$r=0,161$ $p=0,148$ $n=82$	$r=0,214$ $p=0,055$ $n=81$	$r=-0,44$ $p=0,716$ $n=72$

Tab.13 Spearman-Korrelationskoeffizient IPSS-Gesamt-post vs. nicht-dosimetrische Parameter

5.3 Korrelation der Harnttraktfunktion-assoziierten Lebensqualität mit dosimetrischen Parametern und Organvolumina

Zwischen dem IPSS-LQ-post und den erhobenen dosimetrischen Parametern und Organvolumina zeigen sich keine signifikanten Korrelationen. Die folgende Tabelle 14 fasst die Ergebnisse der Korrelation der Harnttraktfunktion-assoziierten Lebensqualität mit den dosimetrischen Parametern und Organvolumina zusammen.

	Prostata volumen (ml) Online	Prostata D90 (Gy) Online	Prostata V100 (cc) Online	Prostata V150 (cc) Online	Urethra volumen (ml) Online	Urethra D10 (Gy) Online	Urethra D30 (Gy) Online	Urethra D0,1cc (Gy) Online
IPSS-LQ- post	r=0,036 p=0,753 n=81	r=0,024 p=0,830 n=81	r=0,026 p=0,888 n=81	r=0,018 p=0,873 n=81	r=-0,01 p=0,927 n=81	r=-0,031 p=0,786 n=81	r=-0,027 p=0,811 n=81	r=0,005 p=0,966 n=81

	Rektum D2cc (Gy) Online	Rektum D0,1cc (Gy) Online	Prostata volumen (ml) CT2	Prostata D90 (Gy) CT2	Prostata V100 (cc) CT2	Prostata V150 (cc) CT2	Rektum D2cc (Gy) CT2	Rektum D0,1cc (Gy) CT2
IPSS-LQ- post	r=0,034 p=0,765 n=81	r=0,027 p=0,810 n=81	r=0,046 p=0,709 n=70	r=0,067 p=0,584 n=70	r=0,052 p=0,672 n=70	r=0,065 p=0,598 n=70	r=0,076 p=0,533 n=70	r=0,073 p=0,551 n=70

Tab.14 Spearman-Korrelationskoeffizient IPSS-LQ-post vs. dosimetrische Parameter und Organvolumina

5.4 Korrelation der Harntraktfunktion-assoziierten Lebensqualität mit nicht-dosimetrischen Parametern

Der IPSS-LQ-post zeigt einen monotonen Zusammenhang mit dem IPSS-Gesamtprae. Dieser Zusammenhang ist in Diagramm 11 dargestellt, wobei die eingezeichnete Regressionsgerade nicht den Eindruck eines linearen Zusammenhanges erwecken soll. Zwischen dem IPSS-LQ-post und allen anderen erhobenen nicht-dosimetrischen Parametern zeigen sich keine signifikanten Korrelationen.

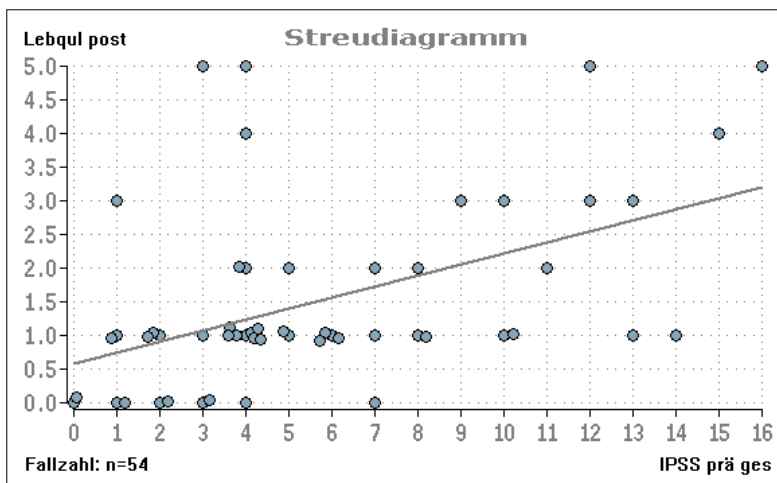


Diagramm 11

Monotoner Zusammenhang zwischen IPSS-Gesamtprae und IPSS-LQ-post

r=0,498
p<0,001
n=54

Die folgende Tabelle 15 fasst die Ergebnisse der Korrelation der Harntraktfunktion-assozierten Lebensqualität mit den nicht-dosimetrischen Parametern zusammen.

	Alter bei Implantation	Nadeln/ml Prostata-volumen Online	Seeds/ml Prostata-volumen Online	IPSS-Gesamtprae	Nachbeobachtungszeitraum IPSS	Implantier-te Aktivität (mCi)	iPSA (ng/ml)
IPSS-LQ-post	r=0,042 p=0,706 n=82	r=-0,049 p=0,668 n=80	r=-0,056 p=0,618 n=81	r=0,498 p<0,001 n=54	r=-0,128 p=0,253 n=82	r=-0,067 p=0,554 n=81	r=-0,025 p=0,838 n=72

Tab.15 Spearman-Korrelationskoeffizient IPSS-LQ-post vs. nicht-dosimetrische Parameter

D. Diskussion

Die Diskussion untergliedert sich in die Abschnitte Diskussion des IPSS, der Dosimetrie, der nicht-dosimetrischen Parameter und der biochemischen Rezidivfreiheit. Eine Wiederholung der zu Beginn der Arbeit angenommenen Hypothesen ist jeweils an den Beginn und eine kurze Zusammenfassung sowie Limitationen dieser Arbeit stets an das Ende dieser Abschnitte gestellt.

1. Diskussion des IPSS

An den Anfang der nun folgenden Interpretation der Ergebnisse dieser Untersuchung wird die Betrachtung der verwendeten Maße IPSS-Gesamt-post und IPSS-LQ-post gestellt. Der IPSS-Gesamt-post in dieser Untersuchung bildet definitionsgemäß eine späte Symptomatik ab, da die Nachbeobachtungszeit in allen Fällen mehr als 90 Tage dauerte. Der Nachbeobachtungszeitraum in dieser Untersuchung beträgt im Mittel 58,29 Monate, mindestens jedoch 19 Monate. In der Studie von Li et al. lag der IPSS 24 Monate nach der Brachytherapie bei 45,4 % der Patienten wieder im Bereich von drei Punkten um den Ausgangswert. Einen Monat nach der Seed-Implantation hatte er in dieser Untersuchung ein Maximum erreicht (Li, Fang et al. 2014). In der Untersuchung von Keyes et al. erreichten 91 % der Patienten nach einem Jahr den IPSS von vor der Seed-Implantation (Keyes, Miller et al. 2009). Auch in dieser Untersuchung kam es zu einem maximalen Anstieg des IPSS einen Monat nach der Seed-Implantation.

Ash et al. beschrieben den IPSS-Verlauf nach interstitieller Brachytherapie in einer prospektiven Studie. In ihrer Darstellung kam es innerhalb von drei Monaten nach der Therapie zu einem steilen Anstieg des Scores, der sich innerhalb eines Jahres wieder im Bereich von ein bis zwei Punkten um den Ausgangswert befand. Im weiteren Follow-up von neun Jahren beschreiben Ash et al. nahezu konstante Werte (Ash, Bottomley et al. 2007). Da weitere Veränderungen des IPSS-Gesamt-post demzufolge mit der Zeit ausbleiben, kann dieses erklären, warum in unserer Untersuchung keine Korrelation zwischen den posttherapeutischen Harntraktfunktionen sowie der posttherapeutischen Lebensqualität und dem Nachbeobachtungszeitraum bei der Erhebung des IPSS gefunden werden konnte.

Trotzdem ist zu beachten, dass sich in unserer Untersuchung die Ergebnisse des IPSS-Gesamt-post signifikant von den Ergebnissen des IPSS-Gesamt-prae unterscheiden ($p=0,032$). Dieses kann einerseits ein in den Studien von Keyes et al. und von Cesaretti et al. beschriebener erneuter Anstieg des IPSS nach einer Zeit mit weniger Symptomen erklären. Dieser wurde definiert als ein Anstieg auf mehr als fünf Punkte über den niedrigsten Score nach der Implantation. Bei Keyes et al. trat dieser 16 bis 24 Monate nach der Implantation in 52 % der Fälle auf (Keyes, Miller et al. 2009). Bei Cesaretti et al. wurde dieser im Mittel 23,9 Monate nach der Implantation in 35,5 % der Fälle beobachtet (Cesaretti, Stone et al. 2003).

Andererseits sollte auch bedacht werden, dass es bei der teilweise langen, in unserer Untersuchung im Maximum 121 Monate betragenden Nachbeobachtungszeit andere Ursachen für Veränderungen der Harntraktfunktionen geben kann. Zum Beispiel sind die Entwicklung einer benignen Prostatahyperplasie oder andere altersbedingte Veränderungen in Erwägung zu ziehen. Es ist allerdings auch zu beachten, dass in unserer Untersuchung die Signifikanz der Unterschiede zwischen dem IPSS-Gesamt-prae und dem IPSS-Gesamt-post zweiseitig untersucht wurde und in 42,6 % der Fälle auf Verbesserungen in den Harntraktfunktionen, in 50 % der Fälle auf verschlechterten Harntraktfunktionen und in 7,4 % der Fälle auf einem gleichbleibenden Score basiert. Unsere Ergebnisse zeigen also, dass die Therapie die Harntraktfunktionen verändern kann, damit jedoch nicht unbedingt eine Verschlechterung gemeint ist.

Der IPSS-Gesamt-prae korrelierte signifikant mit den posttherapeutischen Harntraktsymptomen (für IPSS-Gesamt-post $p<0,001$) und der posttherapeutischen Lebensqualität (für IPSS-LQ-post $p<0,001$). Während die akute Symptomatik vor allem mit dem durch den Eingriff induzierten Ödem des Gewebes in Verbindung zu bringen ist, kann die Brachytherapie längerfristig zu einer Schrumpfung des Organgewebes führen. Besteht schon vor der Therapie eine Symptomatik aufgrund von benigner Prostatahyperplasie, kann diese langfristig durch eben diesen Schrumpfungseffekt verstärkt werden. Der IPSS-Gesamt-prae ist deshalb als prognostisches Maß für späte Harntraktsymptome in der Therapieauswahl besonders zu beachten. Allerdings ist dabei in der Betrachtung des IPSS-Gesamt-post zu bedenken, dass eine vorbestehende Symptomatik auch eine durch die Brachytherapie induzierte Symptomatik maskieren kann. Zahlreiche Studien mit ähnlichen Ergebnissen und hochsignifikanten Korrelationen zwischen dem IPSS-Gesamt-prae und dem IPSS-

Gesamt-post bestätigen unsere Ergebnisse (Keyes, Miller et al. 2009), (Keyes, Miller et al. 2014), (Stone, Gerber et al. 2012), (Tanimoto, Bekku et al. 2013).

Für den IPSS-LQ-post war der IPSS-Gesamt-prae der einzige Parameter, mit dem sich eine Korrelation zeigte. Zu dem Lebensqualitätsindex in Korrelation mit dosimetrischen und nicht-dosimetrischen Parametern in der LDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms gibt es bislang wenig vergleichbare Literatur. Tanimoto et al. beschreiben den Verlauf des IPSS-LQ analog zu dem Verlauf des IPSS-Gesamt mit einem maximalen Score drei Monate nach der Seed-Implantation und einem Wiedererreichen des IPSS-LQ-prae zwölf Monate nach der Therapie (Tanimoto, Bekku et al. 2013). In der Untersuchung von Keyes et al. hatten fünf Jahre nach der Therapie 40 % der Patienten einen besseren, 29 % der Patienten einen unveränderten und 30 % der Patienten einen schlechteren IPSS-LQ-post als vor der Seed-Implantation (Keyes, Miller et al. 2009). Vor dem Hintergrund, dass der Umgang mit einer Harntraktsymptomatik individuell sehr unterschiedlich ist und subjektiv erlebt wird, ist der Lebensqualitätsindex des IPSS möglicherweise kein geeignetes Maß, um den tatsächlichen Effekt der erhobenen Parameter zu evaluieren.

Der IPSS wurde in zahlreichen Untersuchungen verwendet, um eine akute Symptomatik nach interstitieller Brachtherapie zu beschreiben. Da seine Erhebung auch vor der Therapie routinemäßig durchgeführt wird und deshalb eine Einbeziehung vorbestehender Symptomatik möglich ist, wählten wir ihn in unserer Studie für die Beschreibung der Harntraktfunktionen nach der Therapie aus. Obwohl Untersuchungen, die andere Scores verwenden, keine anderen Ergebnisse beschreiben, bleibt in Erwägung zu ziehen, ob mit dem RTOG (RTOG Common Toxicity Criteria), einem Score, der speziell durch Bestrahlung induzierte Symptome in die Grade 0 bis 4 einteilt, eine detailliertere Beschreibung der Toxizität der Therapie möglich gewesen wäre.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass viele weitere Untersuchungen und auch unsere eigenen Ergebnisse die LDR-Brachytherapie als Therapie mit sehr guten Ergebnissen in Bezug auf die Harntraktfunktionen und die Lebensqualität nach der Therapie beschreiben.

2. Diskussion der Dosimetrie

Zu Beginn dieser Arbeit wurde für die in der Online- und der CT2-Nachplanung erhobenen Parameter angenommen, dass ein großes zu implantierendes Prostatavolumen, ein hohes Prostata D90, ein hohes Prostata V100, ein hohes Prostata V150, ein hohes Rektum D2cc und ein hohes Rektum D0,1cc mit schlechten postoperativen Harntraktfunktionen und einer niedrigen posttherapeutischen Lebensqualität einhergehen. Es wurde außerdem für die nur in der Online-Planung erhobenen Parameter der Urethra angenommen, dass ein großes Volumen der Urethra, ein hohes Urethra D10, ein hohes Urethra D30 und ein hohes Urethra D0,1cc ebenso mit schlechten postoperativen Harntraktfunktionen und einer niedrigen posttherapeutischen Lebensqualität einhergehen.

Im Folgenden soll nun beschrieben werden, inwiefern die auftretenden Veränderungen der Harntraktfunktionen durch die interstitielle Brachytherapie erklärt werden können. Dafür werden an dieser Stelle anhand der Ergebnisse dieser Studie die oben wiederholten Hypothesen, beginnend mit den Organvolumina und Parametern der Prostata, erneut betrachtet. Das Prostatavolumen in der Online-Planung zeigte in dieser Untersuchung keine Korrelation mit der posttherapeutischen Harntraktfunktion und der Lebensqualität. Allerdings publizierten Thomas et al. in einer Studie mit 1107 Patienten, dass ein höheres PUTV (preimplant transrectal ultrasound volume) mit einem größeren Anstieg des IPSS bei einem Maximum zwölf Monate nach der Seed-Implantation einhergeht (Thomas, Keyes et al. 2008). Verschiedene Studien belegen, dass bei einem großen implantierten Prostatavolumen vermehrt eine akute Symptomatik im Anschluss an die Implantation auftritt (Kelly, Swindell et al. 2006), (Keyes, Miller et al. 2009), (Stone, Gerber et al. 2012). Analog zu den Ergebnissen in der Korrelation des IPSS-Gesamt-prae mit dem IPSS-Gesamt-post verstärkt dabei die Therapie die Symptomatik, die bei einem großen Organvolumen bereits vor der Therapie besteht. Wie oben bereits beschrieben, ist dieses bei einer akuten Symptomatik jedoch eher auf eine ödematöse Schwellung des Organs durch den Eingriff als auf den zuvor beschriebenen Schrumpfungseffekt zurückzuführen.

Das Prostatavolumen in der CT2-Nachplanung in dieser Untersuchung lässt bei einem $p=0,059$ vermuten, dass möglicherweise bei einer höheren Fallzahl eine Korrelation mit dem IPSS-Gesamt-post bestehen könnte.

Nach den Empfehlungen der ESTRO/EAU/EORTC sollen im Follow-up nach permanenter Seed-Implantation bei lokalisiertem Prostatakarzinom das

Prostatavolumen, die Anzahl verwendeter Seeds, die Anzahl verwendeter Nadeln, die insgesamt implantierte Aktivität, die Verschreibungsdosis, das D90, das V100 und das V150 der Prostata erhoben werden (Ash, Flynn et al. 2000). Dieses fand in unserer Untersuchung statt.

Salembier et al. ergänzten die Empfehlungen der ESTRO/EAU/EORTC (Ash, Flynn et al. 2000) 2007 um dosimetrische Richtwerte und definierten die Zielvolumina explizit (Salembier, Lavagnini et al. 2007). In der Bestrahlungsplanung soll das Prostata D90 > 145 Gy betragen. Dieses erreichten 78,5 % unserer Patienten. Das empfohlene Prostata V100 von > 95 % der Verschreibungsdosis von 145 Gy erreichten in unserer Untersuchung 28,9 % der Patienten. 3 % der Patienten erreichten das empfohlene Prostata V150 von < 50 % der Verschreibungsdosis. Es fand sich in dieser Untersuchung eine positive Korrelation zwischen dem IPSS-Gesamt-post und dem Prostata D90 ($p=0,042$), dem Prostata V100 ($p=0,013$) und dem Prostata V150 ($p=0,008$) in der CT2-Nachplanung.

In der Betrachtung des Prostata D90 führten andere Studien zu ähnlichen Ergebnissen. In der Untersuchung von Pinkawa et al. wurden die Ergebnisse von 56 Patienten 16 Monate nach der interstitiellen Brachytherapie mit den Ergebnissen des EPIC (Expanded Prostate Cancer Index Composite)-Fragebogens korreliert. Es stellten sich bessere Ergebnisse in den Harntraktfunktionen bei Patienten mit einem D90 < 185 Gy ($p=0,04$) dar. Bei Patienten mit einem D90 >185 Gy ($p=0,06$) zeigte sich außerdem vermehrt eine Symptomatik in Form von schmerzhafter Miktions (Pinkawa, Fishedick et al. 2006). Keyes et al. konnten darstellen, dass 24 % der Patienten mit einem späten RTOG ≥ 2 ein D90 < 140 Gy und 37 % der Patienten mit einem späten RTOG ≥ 2 ein D90 ≥ 180 Gy erhalten haben. Es ergab sich auch hier eine Korrelation zwischen einem hohen D90 der Prostata und späten Harntraktsymptomen (Keyes, Miller et al. 2014). Stock et al. verwendeten in ihrer Untersuchung den ebenfalls in dieser Untersuchung genutzten IPSS zur Evaluation der späten Harntraktsymptomatik. Bei einer Nachbeobachtungszeit von im Mittel 34 Monaten konnten sie bei einem D90 > 180 Gy signifikante Unterschiede zwischen dem IPSS-Gesamt-prae und dem IPSS-Gesamt-post feststellen. Da sie nicht feststellen konnten, dass eine Dosisescalation des D90 > 180 Gy in der Prostata das rezidivfreie Überleben verbessert (Stock, Stone et al. 2002), sollten deshalb Dosisescalationen auf > 180 Gy minimiert werden.

Im Verlauf der Entwicklung der Implantationstechnik der LDR-Brachytherapie zeigt sich eine Tendenz zu höheren Prostata D90-Werten (Stock, Stone et al. 2000). So

erreichten auch in der Studie von Keyes et al. die Patienten der ersten Kohorte signifikant niedrigere D90-Werte als später behandelte Patienten (Keyes, Miller et al. 2014). Dieses gilt es in der weiteren Entwicklung aufmerksam zu beachten, um sehr hohe Prostata D90-Werte zu vermeiden.

Es ergab sich für unsere Untersuchung, dass ein großes Prostata V100 CT2 mit vermehrter später Harntraktsymptomatik einhergeht. Für das Prostata V100 fanden auch andere Studien positive Korrelationen mit akuten und späten Harntraktsymptomen (Tanimoto, Bekku et al. 2013). Außerdem zeigen unsere Ergebnisse, dass je größer das V150 der Prostata im CT2 ist, umso schlechter die Harntraktfunktionen nach der Implantation sind. Zu diesem Ergebnis kamen ebenfalls andere Studien (Keyes, Miller et al. 2009), (Tanimoto, Bekku et al. 2013).

In verschiedenen Untersuchungen wurde durch Korrelation der erhobenen Parameter untereinander ein enger Zusammenhang zwischen dem Prostata D90 und V100 sowie dem Prostata D90 und V150 (Salembier, Lavagnini et al. 2007) festgestellt. Aus diesem Grund ist das Prostata D90 möglicherweise der am besten geeignete Parameter, um die Qualität der Brachytherapie zu bewerten.

Salembier et al. gaben außerdem Empfehlungen für die Risikoorgane Rektum und Urethra. Für das Rektum erreichten in dieser Untersuchung 99,3 % der Patienten ein D2cc von weniger als den maximal empfohlenen 145 Gy. Das empfohlene D0,1cc < 200 Gy erreichten in unserer Studie 97 % der Patienten. Für die Urethra erreichten das empfohlene D10 von < 150 % der Verschreibungsdosis 80 % der Patienten und das empfohlene D30 von < 130 % der Verschreibungsdosis 55,6 % der Patienten (Salembier, Lavagnini et al. 2007). Es ist bei diesem Vergleich jedoch zu beachten, dass empfohlenen Grenzwerte der ESTRO/EAU/EORTC von Salembier et al. erst 2007 publiziert wurden, also zu einer Zeit als bereits die meisten der Patienten aus dieser Studie implantiert worden waren.

Bezüglich der Harntraktfunktion zeigten sich für diese Parameter keine Korrelationen. Dass die Dosimetrie des Rektums nicht mit Harntraktsymptomen in Verbindung zu bringen ist, ist aufgrund der anatomischen Begebenheiten nachvollziehbar, könnte sich aber auch darin begründen, dass hierbei in unserer Untersuchung in 99,3 % bzw. 97 % der Fälle die Empfehlungen von Salembier et al. eingehalten wurden. Das Ausbleiben einer Korrelation zwischen den Harntraktfunktionen und dem Urethra D10 sowie dem Urethra D30 zeigt, dass möglicherweise die Dosis, die kleinere Schleimhautareale der Urethra selbst betrifft, keinen relevanten Einfluss auf die

Harntraktfunktionen hat. Die Korrelation der Harntraktfunktionen mit dem Prostata D90, dem Prostata V100 und dem Prostata V150 deutet stattdessen darauf hin, dass die Dosimetrie des größeren umgebenden Gewebes und der damit verbundene Einfluss auf die vaskuläre Versorgung und Innervation der Urethra den größeren Einfluss auf die Harntraktfunktionen hat. Möglicherweise beeinflusst auch der während der Seed-Implantation einliegende transurethrale Katheter die Lokalisation der Seeds und begünstigt das Erreichen der empfohlenen Werte für das Risikoorgan Urethra. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Dosimetrie in der Therapiedurchführung mit unterschiedlicher Bedeutung der einzelnen Parameter gewissenhaft durchzuführen ist, um dem Patienten ein harntraktsymptomarmes Outcome zu ermöglichen.

3. Diskussion nicht-dosimetrischer Parameter

Da nicht nur die Dosimetrie die Harntraktfunktionen nach interstitieller Brachytherapie beeinflussen kann, werden im Folgenden nun die nicht-dosimetrischen Parameter näher betrachtet und ihr Einfluss bewertet.

Zu Beginn dieser Arbeit wurde angenommen, dass gute Harntraktfunktionen vor der Therapie, ein niedriges Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Seed-Implantation, eine lange Nachbeobachtungszeit bei der Erhebung des IPSS, eine hohe Anzahl verwendeter Nadeln und Seeds pro ml implantierten Prostatavolumens sowie eine niedrige insgesamt implantierte Aktivität mit guten postoperativen Harnblasenfunktionen und einer hohen posttherapeutischen Lebensqualität einhergehen. Für das Patientenalter und die späten Harntraktsymptome zeigte sich in unserer Untersuchung ebenso wie in verschiedenen anderen Studien keine Korrelation. Keyes et al. stellten vermehrt einen RTOG Grad 3 bei Patienten über 70 Jahren fest, führen dieses jedoch auf den physiologischen Alterungsprozess zurück und nicht auf Veränderungen, die der Brachytherapie zuzuschreiben sind (Keyes, Miller et al. 2014). In der Untersuchung von Pinkawa et al. zeigte sich, dass eine hohe Anzahl an Seeds pro ml implantierten Prostatavolumens und eine hohe Anzahl an verwendeten Nadeln pro ml implantierten Prostatavolumens mit besseren Harntraktfunktionen nach der Seed-Implantation einhergehen (Pinkawa, Fishedick et al. 2006). Pinkawa et al. führen diese Ergebnisse auf eine homogenere Dosisverteilung innerhalb des Organs zurück, weisen aber auch darauf hin, dass die

traumatische Manipulation an der Prostata bei der Verwendung von sehr hohen Anzahlen verwendeter Nadeln wiederum mit vermehrter akuter Harntraktsymptomatik einhergeht. Sie beschreiben hierfür einen Cutoff bei 33 verwendeten Nadeln (Eapen, Kayser et al. 2004). Zwar liegt die maximale Anzahl verwendeter Nadeln in dieser Untersuchung bei 31, aber es deutet auch hier ein $p=0,078$ darauf hin, dass bei einer größeren Fallzahl möglicherweise eine Korrelation zwischen der Anzahl verwendeter Nadeln pro ml implantierten Volumens bestehen könnte. Für die Anzahl der verwendeten Seeds pro ml implantierten Volumens und die insgesamt implantierte Aktivität zeigten sich in unserer Untersuchung allerdings keine Zusammenhänge.

4. Diskussion der biochemischen Rezidivfreiheit

Die aktuelle Studienlage zeigt, dass die transperineale permanente Seed-Implantation in der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms zu sehr guten Ergebnissen in der Tumorkontrolle und der biochemischen Rezidivfreiheit führt. In der Untersuchung von Block et. al blieben in einem Untersuchungszeitraum von fünf Jahren 112 von 118 Patienten (94,7 % der Patienten) biochemisch rezidivfrei. Sechs Patienten (5,3 % der Patienten) hatten ein biochemisches Rezidiv. In dieser Untersuchung hatten 66,1 % der Patienten einen Tumor im Stadium T1c und 33,9 % einen Tumor im Stadium T2a (Block, Czempiel et al. 2006). Eine aktuelle Untersuchung von Dickinson et al. ergab im Follow-up von 1038 Patienten bei einer mittleren Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren nach der ASTRO-Definition eine biochemische Rezidivfreiheit von 94,1 %. Das Staging der Patienten dieser Untersuchung ergab in 74 % der Fälle ein T1c, in 22 % der Fälle ein T2a und in 2 % der Fälle ein nicht weiter beschriebenes T2 (Dickinson, Malik et al. 2014).

Bei einer Verteilung der Prostatakarzinome von 10,8 % in das Stadium T1c, 74,5 % in das Stadium T2a und 14,7 % in das Stadium T2b konnte in unserer Untersuchung eine biochemische Rezidivfreiheit in 89,3 % der Fälle festgestellt werden. Fünf der Patientin mit einem biochemischen Rezidiv hatten ein T2a, ein Patient ein T1c. Der insgesamt höhere Anteil an Patienten in höheren Tumorstadien kann die höhere prozentuale Anzahl an biochemischen Rezidiven in dieser Untersuchung im Vergleich zu Block et al. und Dickinson et al. erklären. Da anzunehmen ist, dass im Fall eines Rezidivs regelmäßiger Nachkontrollen stattgefunden hätten, ist außerdem zu vermuten, dass eine Vervollständigung der Daten in dieser Untersuchung zu einer Verschiebung des

erhobenen Ergebnisses in Richtung eines höheren Anteils an Rezidivfreiheit führen würde. Eine statistische Korrelationsbetrachtung zwischen der Rezidivfreiheit und den dosimetrischen Parametern war in dieser Studie allerdings aufgrund der Anzahl von nur sechs biochemischen Rezidiven nicht möglich.

5. Ausblick

Das entscheidende Maß für die Indikationsstellung und Durchführung einer interstitiellen Brachytherapie bei einem lokal begrenzten Prostatakarzinom ist die Vereinbarkeit einer möglicherweise posttherapeutisch auftretenden Harntraktsymptomatik und einer gleichzeitig anzustrebenden optimalen Tumorkontrolle. Um optimale Ergebnisse zu erzielen, müssen die Patienten gewissenhaft ausgewählt werden, wobei insbesondere auf eine vorbestehende Harntraktsymptomatik zu achten ist. Außerdem sollte während der Seed-Implantation für eine günstige Dosisverteilung bei möglichst geringer traumatischer Schädigung des Gewebes gesorgt werden. Um optimale Richtwerte für die Dosimetrie herauszugeben, die eine geringe Harntraktsymptomatik mit einer guten Tumorkontrolle vereinbaren lassen, führten Stock et al. eine Untersuchung durch, in der in zwei Gruppen die biochemische Rezidivfreiheit und dosimetrische Parameter verglichen wurden. Sie konnten zeigen, dass bei einem Prostata D90 < 140 Gy 68 % der behandelten Patienten biochemisch rezidivfrei blieben, während die biochemische Rezidivfreiheit bei einem Prostata D90 > 140 Gy 96 % betrug. Eine vermehrte späte Harntraktsymptomatik wurde für ein Prostata D90 > 180 Gy festgestellt (siehe oben). Ein Prostata D90 zwischen 140 und 180 Gy wurde demnach empfohlen (Stock, Stone et al. 2002). Zwölf Jahre nach der Untersuchung von Stock et al. scheinen diese Erkenntnisse im Einklang mit anderen Studien noch maßgeblich zu sein. Vor dem Hintergrund des Fortschritts und den Entwicklungen in der Implantationstechnik wäre eine aktuelle Untersuchung dieser Art interessant. So könnte die interstitielle Brachytherapie als eine insgesamt nebenwirkungsarme Therapie mit guten Ergebnissen in der Tumorkontrolle den aktuellen Möglichkeiten entsprechend optimiert werden und den Patienten ein symptomarmes und höheres rezidivfreies Outcome ermöglichen.

E. Zusammenfassung

An der Klinik für Strahlentherapie am UKSH, Campus Kiel, wurden zwischen Juli 2001 und Januar 2010 137 Patienten mit einem lokal begrenzten „Low-Risk“-Karzinom der Prostata durch eine interstitielle Brachytherapie mit Iod-125-Seeds behandelt.

In dieser Untersuchung erfolgte eine Befragung der Patienten mittels des standardisierten Fragebogens International Prostate Symptom Score (IPSS) zur Erfassung der posttherapeutischen Harntraktfunktionen und der Harntraktsymptom-assoziierten Lebensqualität. Der mittlere Nachbeobachtungszeitraum lag bei 58,29 Monaten (SD=23,84 Monate). Die Ergebnisse der IPSS-Erhebung wurden mit dosimetrischen und nicht-dosimetrischen Parametern möglicher Relevanz korreliert, um deren Einflüsse zu bewerten. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Prostata D90 ($p=0,042$), dem Prostata V100 ($p=0,013$) sowie dem Prostata V150 ($p=0,008$) und einer späten Harntraktsymptomatik, definitionsgemäß beginnend ab dem 90. Tag nach Abschluss der Therapiedurchführung. Der Vergleich mit Studien anderer Arbeitsgruppen konnte darstellen, dass insbesondere das Prostata D90 ein geeigneter Parameter ist, um die Qualität der Therapie zu bewerten. In der Therapiedurchführung sind Dosisescalationen auf > 180 Gy in der Prostata zu minimieren. Ebenso zeigte sich ein starker Zusammenhang zu den Symptomen, die bereits vor der Therapie bestanden ($p<0,001$). Diese korrelierten außerdem mit der posttherapeutischen Harntraktsymptom-bezogenen Lebensqualität ($p<0,001$). Es ist deshalb anzuraten, dem vor der Therapie erhobenen IPSS als prognostisches Maß für eine mögliche therapieinduzierte Symptomatik besondere Beachtung zu schenken und bei der Therapieauswahl zu berücksichtigen.

Insgesamt gesehen ging die betrachtete Therapie an der Klinik für Strahlentherapie am UKSH, Campus Kiel, mit sehr guten und international vergleichbaren Ergebnissen einher, was die Harntraktfunktionen und die Lebensqualität nach der Therapie betrifft. Auch in der Tumorkontrolle konnten international vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. 89,3 % der Patienten blieben nach der ASTRO-Definition biochemisch rezidivfrei, bei 10,7 % der Patienten kam es zu konsekutiven PSA-Anstiegen.

Die an der Klinik für Strahlentherapie des UKSH, Campus Kiel, durchgeführte LDR-Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist sowohl im Outcome der Patienten als auch in der Tumorkontrolle eine Therapieoption mit guten Ergebnissen.

Literaturverzeichnis

Altwein, J., Ed. (2001). Prostatakarzinom. Epidemiologie und Ätiologie. Uroonkologie. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.

Ash, D., D. Bottomley, B. Al-Qaisieh, B. Carey, K. Gould and A. Henry (2007). "A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer." *Radiother Oncol* 84(2): 135-139.

Ash, D., A. Flynn, J. Battermann, T. de Reijke, P. Lavagnini and L. Blank (2000). "ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer." *Radiother Oncol* 57(3): 315-321.

ASTRO (1997). "Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37(5): 1035-1041.

Bartels H, B. B., Glaser F (1992). "Prostatakarzinom. Verbesserte Früherkennung mit ultraschallgezielter Biopsie." *Deutsches Ärzteblatt* 81(11): 906-912.

Block, T., H. Czempiel and F. Zimmermann (2006). "Transperineal permanent seed implantation of "low-risk" prostate cancer: 5-year-experiences in 118 patients." *Strahlenther Onkol* 182(11): 666-671.

Carter HB, H. U., Sheth S (1989). "Evaluation of transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer." *Urology* 142: 1008-1010.

Cesaretti, J. A., N. N. Stone and R. G. Stock (2003). "Urinary symptom flare following I-125 prostate brachytherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(4): 1085-1092.

Cockett, A. T., Y. Aso, L. Denis, S. Khoury, M. Barry, C. E. Carlton, D. Coffey, J. Fitzpatrick, K. Griffiths, T. Hald and et al. (1991). "World Health Organization Consensus Committee recommendations concerning the diagnosis of BPH." *Prog Urol* 1(6): 957-972.

Denis LJ, M. G., Schröder FH (1995). "Report on the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer." *Cancer* 75: 1187-1207.

DGU, D. G. f. U. e. V. (2011). Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms. D. K. e. V. u. D. K. e. V. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF. Berlin, Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU). 2.

Dickinson, P. D., J. Malik, P. Mandall, R. Swindell, D. Bottomley, P. Hoskin, J. P. Logue and J. P. Wylie (2014). "Five-year outcomes after iodine-125 seed brachytherapy for low-risk prostate cancer at three cancer centres in the UK." *BJU Int* 113(5): 748-753.

Eapen, L., C. Kayser, Y. Deshaies, G. Perry, C. E, C. Morash, J. E. Cygler, D. Wilkins and S. Dahrouge (2004). "Correlating the degree of needle trauma during

prostate brachytherapy and the development of acute urinary toxicity." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 59(5): 1392-1394.

Hautmann, R., Huland, H., Ed. (1997). *Urologische Diagnostik. Urologie*. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag.

Kauffmann G, S. R., Weber W (2011). *Strahlenbiologie. Radiologie. U. F. V. Elsevier GmbH*. München. 4.: 32.

Kelly, K., R. Swindell, J. Routledge, M. Burns, J. P. Logue and J. P. Wylie (2006). "Prediction of urinary symptoms after 125iodine prostate brachytherapy." *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 18(4): 326-332.

Keyes, M., S. Miller, V. Moravan, T. Pickles, M. Liu, I. Spadinger, V. Lapointe and W. J. Morris (2009). "Urinary symptom flare in 712 125I prostate brachytherapy patients: long-term follow-up." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 75(3): 649-655.

Keyes, M., S. Miller, V. Moravan, T. Pickles, M. McKenzie, H. Pai, M. Liu, W. Kwan, A. Agranovich, I. Spadinger, V. Lapointe, R. Halperin and W. J. Morris (2009). "Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73(4): 1023-1032.

Keyes, M., S. Miller, T. Pickles, R. Halperin, W. Kwan, V. Lapointe, M. McKenzie, I. Spadinger, H. Pai, E. K. Chan and W. J. Morris (2014). "Late urinary side effects 10 years after low-dose-rate prostate brachytherapy: population-based results from a multiphysician practice treating with a standardized protocol and uniform dosimetric goals." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 90(3): 570-578.

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

Li, X., D. Fang, M. R. Cooperberg, J. M. Whitson, T. F. Lue, L. Zhou and K. Shinohara (2014). "Long-term follow-up of International Prostate Symptom Score (IPSS) in men following prostate brachytherapy." *World J Urol* 32(4): 1061-1066.

Luboldt HJ, R. H. (2000). "PSA - Früherkennung des Prostatakarzinoms." *Urologe A* 39: 22-26.

Lüllmann-Rauch, R. (2006). *Männliche Geschlechtsorgane. Taschenlehrbuch Histologie*. Stuttgart, Georg Thieme Verlag KG. 2: 477.

Mostofi KF, S. I., Davis CR Jr. (1976). "Problems in pathologic diagnosis of prostatic carcinoma." *Semin Oncol* 3: 161-169.

Oesterling JE, C. C., Jacobsen SJ (1993b). "Longitudinal changes in serum PSA (PSA density) in a community-based cohort for men." *Urologe A* 149: 412.

Paiss, T., K. Herkommer, A. Chab, J. Haussler, W. Vogel, J. E. Gschwend and R. E. Hautmann (2002). "[Familial prostate carcinoma in Germany]." *Urologe A* 41(1): 38-43.

Pinkawa, M., K. Fishedick, M. D. Piroth, B. Gagel, H. Borchers, G. Jakse and M. J. Eble (2006). "Health-related quality of life after permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: correlation with postimplant CT scan parameters." *Strahlenther Onkol* 182(11): 660-665.

RKI, R.-K.-I. (2013). *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Berlin, Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. . 9.

Roach, M., 3rd, G. Hanks, H. Thames, Jr., P. Schellhammer, W. U. Shipley, G. H. Sokol and H. Sandler (2006). "Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 65(4): 965-974.

Rübben, H. (2007). *Prostatakarzinom. Uroonkologie*. Heidelberg, Springer Medizin Verlag. 4: 381-519.

Salembier, C., P. Lavagnini, P. Nickers, P. Mangili, A. Rijnders, A. Polo, J. Venselaar and P. Hoskin (2007). "Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy." *Radiother Oncol* 83(1): 3-10.

Sauer, R., Ed. (2010). *Strahlentherapie und Onkologie*. München, Elsevier GmbH.

Sobin LH, G. M., Wittekind C, Ed. (2009). *TNM. Classification of Malignant Tumours*. Weinheim, Wiley.

Stock, R. G., N. N. Stone, M. Dahlal and Y. C. Lo (2002). "What is the optimal dose for 125I prostate implants? A dose-response analysis of biochemical control, posttreatment prostate biopsies, and long-term urinary symptoms." *Brachytherapy* 1(2): 83-89.

Stock, R. G., N. N. Stone, Y. C. Lo, N. Malhado, J. Kao and J. K. DeWyngaert (2000). "Postimplant dosimetry for (125)I prostate implants: definitions and factors affecting outcome." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(3): 899-906.

Stone, N. N., N. K. Gerber, S. Blacksborg, J. Stone and R. G. Stock (2012). "Factors influencing urinary symptoms 10 years after permanent prostate seed implantation." *J Urol* 187(1): 117-123.

Tanimoto, R., K. Bekku, N. Katayama, Y. Kobayashi, S. Ebara, M. Araki, M. Takemoto, H. Yanai, Y. Nasu and H. Kumon (2013). "Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent interstitial brachytherapy in Japanese patients." *Int J Urol* 20(8): 812-817.

Terries MK, F. F., McNeal JE, Stamey TA (1991). "Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically undetected prostate cancer." *Urology* 155: 811-815.

Thomas, C., M. Keyes, M. Liu and V. Moravan (2008). "Segmental urethral dosimetry and urinary toxicity in patients with no urinary symptoms before permanent prostate brachytherapy." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72(2): 447-455.

Whittemore AS., L. C., Friedmann GD, Stamey T, Vogelmann JH, Orentreich N (1995). "PSA as predictor of prostate cancer in black men and white men." J Natl Cancer Inst(87): 354-360.

Danksagung

Zunächst bedanke ich mich bei dem Direktor der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Herrn Prof. Dr. med. Jürgen Dunst für die mir gebotene Möglichkeit, an seinem Institut diese Arbeit zu verfassen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD Dr. Frank-André Siebert für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundliche und zuverlässige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit. Vielen Dank für Ihren fachlichen Rat, Ihre konstruktive Kritik und nicht zuletzt auch für Ihre Geduld.

Danke an alle Mitarbeiter an der Klinik für Strahlentherapie am UKSH, Campus Kiel, die mir während meiner Arbeit an dieser Studie, bei den Hospitationen im OP und im PJ geduldig und hilfsbereit meine Fragen beantwortet haben.

Vielen Dank an das Praxisteam in der Urologie Prüner Gang, insbesondere an Herrn Dr. Nils Nürnberg und an Frau Bleiken, für die Unterstützung bei der Datenzusammentragung in der Nachsorge.

Außerdem bedanke ich mich bei Herrn Oliver Vollrath für die Beratung und Unterstützung bei meiner statistischen Auswertung und der graphischen Darstellung der Ergebnisse.

Und zuletzt allergrößten Dank an meine Eltern und an meinen Bruder Simon.

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name, Vorname Schneidermann, Anne
Geburtsdatum 28.04.1987
Geburtsort Detmold
Familienstand ledig

Berufliche Tätigkeit

2014 Assistenzärztin an der Klinik für Gastroenterologie,
Klinikum Lippe-Detmold

Schulbildung und Studium

2007-2014 Studium der Humanmedizin an der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

2014 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2012-2013 Praktisches Jahr
Innere Medizin, Segeberger Kliniken, Bad Segeberg
Radiologie, UKSH, Campus Kiel
Chirurgie, Klinikum Lippe-Detmold

2009 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2006 Abitur am Gymnasium der Stadt Lage

Publikation

Siebert, F. A., A. Schneidermann, G. Bockelmann, N. Nürnberg, C. van der Horst, J. Dunst (2015). "Follow-up-Untersuchungen von transperinealen Seed-Implantationen beim Prostatakarzinom." Präsentation als Poster und in Strahlentherapie und Onkologie: Abstractband 21. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, Hamburg, 25.-28. Juni 2015 **191**: 54.