

Aus der Klinik für Strahlentherapie (Radioonkologie)
(Direktor Prof. Dr. J. Dunst)
am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Dosisbelastung der Urethra bei der
High-Dose-Rate-Brachytherapie der Prostata

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

vorgelegt von
REBECCA BROKSCH
aus Köln

Kiel 2014

1. Berichterstatter: PD Dr. Frank-André Siebert

2. Berichterstatter: PD Dr. Marcus Both

Tag der mündlichen Prüfung: 17.März 2015

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 18. Dezember 2014

gez.: Prof. Dr. Johann Roider
(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Inhaltsverzeichnis

Glossar.....	1
1. Einleitung	3
1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms	3
1.2 Anatomie	3
1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms	5
1.4 Therapieprinzipien.....	5
1.4.1 Die radikale Prostatektomie	6
1.4.2 Die Strahlentherapie	6
1.5 Fragestellung	10
2. Material und Methode	12
2.1 Dosis-Volumen-Histogramm.....	12
2.2 Gleason-Score	12
2.3 Staging.....	13
2.4 Patienten	15
2.5 HDR-Brachytherapie in Kiel.....	16
2.6 Erhebung der späten radiogenen Nebenwirkungen.....	16
2.7 Methode der Analyse.....	18
3. Ergebnisse	20
3.1 Toxizitäten	20
3.2 Technische Anwendung.....	22
3.3 Urethrateilvolumina	23
4. Diskussion	30
5. Zusammenfassung.....	35
6. Literaturverzeichnis.....	37
7. Danksagung.....	41
8. Curriculum Vitae	42

Glossar

CS	Koronarschnitt
CTC-Score	Common Toxicity Criteria Score
CTEP	Cancer Therapy Evaluation Program
CTV1	Clinical Target Volumen 1
CTV2	Clinical Target Volumen 2
D0.1cc	minimale Dosis in Gray, welche 0.1cm ³ vom konturierten Volumen erhalten
D0.5cc	minimale Dosis in Gray, welche 0.5cm ³ vom konturierten Volumen erhalten
D2cc	minimale Dosis in Gray, welche 2cm ³ vom konturierten Volumen erhalten
D5	Dosis in Gray, die maximal 5% des konturierten Gewebes erhalten
D10	Dosis in Gray, die maximal 10% des konturierten Gewebes erhalten
D30	Dosis in Gray, die maximal 30% des konturierten Gewebes erhalten
D90	Dosis in Gray, die maximal 90% des konturierten Gewebes erhalten
D100	Dosis in Gray, die maximal 100% des konturierten Gewebes erhalten
DRU	digitale rektale Untersuchung
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
EAU	European Association of Urology
EBRT	external beam radiotherapy
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
GEC	Groupe Européen de Curiethérapie
GUD	genitourinary diaphragm
Gy	Gray
HDR	High-Dose-Rate
IPSS	International Prostate Symptom Score
LDR	Low-Dose-Rate
LS	Longitudinalschnitt
NCI	National Cancer Institute
PCa	Prostatakarzinom
PSA	Prostata-spezifisches Antigen
R ²	Bestimmtheitsmaß

RTOG/EORTC	Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer
SD	Standardabweichung
SLS	schräger Longitudinalschnitt
TD	Toleranzdosis
TRUS	transrektaler Ultraschall
TS	Transversalschnitt
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
V100	Volumen der Prostata, das mit 100% der Zieldosis bestrahlt wurde
V150	Volumen der Prostata, das mit 150% der Zieldosis bestrahlt wurde
V200	Volumen der Prostata, das mit 200% der Zieldosis bestrahlt wurde

1. Einleitung

1.1 Epidemiologie des Prostatakarzinoms

Das Prostatakarzinom (PCa) ist der häufigste maligne Tumor des Mannes. International machte die Erkrankung an Prostatakrebs 15% aller malignen Neoplasien im Jahre 2012 aus. Mit geschätzten 307.471 Todesfällen in 2012, steht das PCa weltweit an sechster Stelle der durch Krebs bedingten Todesursachen bei Männern (6.6% der gesamten Todesfälle) (1). In Deutschland ist die Zahl der an PCa erkrankten Männer im Jahr 2010 mit 65.830 angegeben. Bisher sind die Ursachen für die Entstehung des Prostatakarzinoms und die den Verlauf beeinflussenden Faktoren im Wesentlichen unbekannt. Als Hauptrisikofaktor gilt jedoch das Alter. Eindeutig ist auch die Rolle der männlichen Geschlechtshormone (Testosterone), ohne die es nicht zur Entwicklung von Prostatakrebs käme. Eine Häufung der Erkrankung unter nahen Angehörigen ist inzwischen ebenfalls ausreichend belegt, ohne dass bereits Klarheit über beteiligte vererbte Genveränderungen besteht. Zu Risikofaktoren, die aus dem Lebensstil, der Ernährung oder der Umwelt herrühren, gibt es bisher trotz umfangreicher Forschung wenig gesicherte Erkenntnisse. Ein Zusammenhang zwischen regelmäßigem hohem Alkoholkonsum und dem Risiko, an Prostatakrebs zu erkranken, scheint allerdings zu bestehen (2). In den USA werden 233.159 ($\approx 28\%$) Neuerkrankungen bei Männern und eine Mortalität durch das PCa von 30.383 ($\approx 9\%$) in 2012 angegeben (3).

1.2 Anatomie

Die Prostata ist ein etwa esskastaniengroßes Organ und wiegt meist zwischen 20 und 40g. Sie liegt der Harnblase mit ihrer Basis an, umhüllt die Harnröhre nach ihrem Austritt aus der Harnblase (Pars prostatica) und ragt mit ihrer Spitze durch den Levatorspalt bis an das Diaphragma urogenitale heran. Die abgeplattete Hinterfläche der Prostata ist dem Rektum zugewandt. Diese anatomische Lage erklärt die pathophysiologischen Zusammenhänge bei der Obstruktionssymptomatik der benignen Prostatahyperplasie (McNeal 1978). Eine derbe Kapsel, deren innere Schicht viele Muskelzellen enthält, umgibt das Organ. Ihre äußere Schicht besteht aus einem gefäßreichen lockeren Bindegewebe. Die Ligamenta puboprostatica verankern die Prostata fest nach ventral an der dorsalen Begrenzung des Schambeins und können als mögliche Ausbreitungswege für Tumorzellen dienen (4). Das Septum retrovesicale, auch Denonvillier's Faszie genannt, trennt die Prostata nach dorsal vom Rektum ab. Das Septum retrovesicale hat nach kranial Verbindung zum Peritoneum und nach kaudal

zum Diaphragma urogenitale und stellt für die meisten dorsal gelegenen Prostatakarzinome eine zuverlässige Ausbreitungsbarriere dar, die erst in Spätstadien durchbrochen wird. Die Samenbläschen und der Ductus deferens durchdringen die Drüse posterocranial und münden im sogenannten Verumontanum in der prostatistischen Urethra. Die Prostata ist ein aus glatter Muskulatur bestehender Körper, in dem circa 30 bis 50 tubuloalveoläre Drüsen eingebettet sind. In der Bindegewebsschicht der Mucosa findet man neben dem elastischen Fasernetz reichlich glatte Muskelzellen (4).

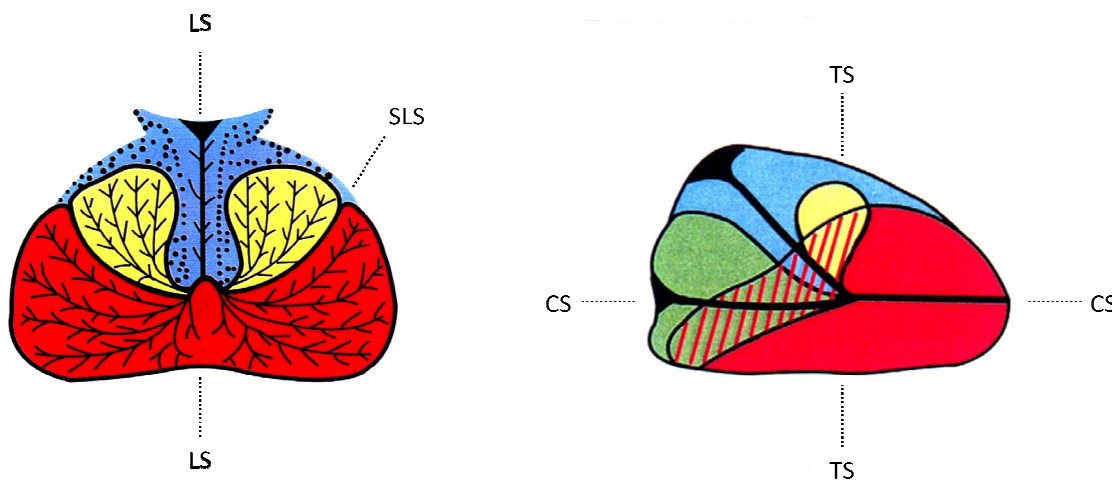


Abbildung 1: Vier Zonen der Prostata (5)

Links Transversalschnitt, rechts Longitudinalschnitt. Periphere Zone (rot), zentrale Zone (grün), transitionale Zone (gelb), periurethrales Stroma (blau). LS: Longitudinalschnitt, CS: Koronarschnitt, TS: Transversalschnitt, SLS: schräger Longitudinalschnitt

Anatomisch kann die Prostata in vier Zonen unterteilt werden (siehe Abb. 1): die periphere Zone, die Übergangszone, die zentrale Zone und die anteriore fibromuskuläre Stromazone (6). Die Urethra masculina ist insgesamt circa 20cm lang und wird funktionell in vier Abschnitte durch die sie umgebenden Zonen oder Strukturen unterteilt (5). Die Pars praeprostatica liegt dem präprostatistischen Sphinkter (Musculus sphincter urethae internus) an und verläuft leicht nach vorn gebogen, in der Harnblase ihren Ursprung nehmend. Die prostatistische Urethra verläuft vom Verumontanum bis zum Diaphragma urogenitale (GUD = genitourinary diaphragma) und wird vom Drüsengewebe der Prostata umgeben. Die Pars membranacea nimmt ihren Verlauf durch die GUD und wird dabei vom äußeren Sphinkter (Musculus urethralis) umgeben. Es schließt sich die Pars spongiosa, im Corpus cavernosum liegend, an.

1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Der Verdacht auf das Vorliegen eines PCa kann prinzipiell durch eine digitale rektale Untersuchung (DRU), durch Bestimmung des Prostataspezifischen Antigens (PSA) im Serum und durch den TRUS (transrektaler Ultraschall) erhoben werden. Bis in die 80er Jahre war die DRU das einzige traditionelle und akzeptierte Verfahren zur Früherkennung des PCa. Die Entdeckung und anschließende Einführung von Analysen des PSA im Jahre 1986 hat die Inzidenz, die Stadienentwicklung bei der Erstdiagnose und auch die Mortalität nachhaltig verändert (7).

Aufgrund der eingeschränkten Detektionsfähigkeit des TRUS wird die DRU und das PSA als Früherkennungsverfahren ab dem 50. Lebensjahr empfohlen. Bis zu 91% der neu diagnostizierten Fälle werden bereits im lokalen oder regionalen Stadium diagnostiziert. Die PSA-Bestimmung hat an dieser Entwicklung einen wesentlichen Anteil (7; 8). Die endgültige Diagnose wird in der Regel durch eine perineale Stanzbiopsie oder Aspirationsbiopsie gestellt (9). Zum Ausschluss oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen wird die offene oder laparoskopische Lymphadenektomie durchgeführt.

1.4 Therapieprinzipien

Die Therapie des PCa richtet sich nach dem Tumorstadium und der individuellen Situation des Patienten. Der Ausschluss einer Metastasierung ist Voraussetzung für die lokale, potentiell kurative Therapie. Bei einer allgemeinen Überlebenserwartung dieser Patienten von mindestens 10 Jahren und organbegrenztem PCa sowie der Berücksichtigung der gesamten Komorbidität, sind lokale Therapieverfahren indiziert. Hierzu zählen die chirurgische Therapie (radikale Prostatektomie) oder die Strahlentherapie (Tele- oder Brachytherapie, letztere eine Form der Strahlentherapie, bei der die Strahlenquelle innerhalb oder in unmittelbarer Nähe des Zielvolumens im Körper platziert wird) angewandt. Patienten mit einem metastasierten PCa bzw. Patienten mit einem systemischen Progress nach lokaler Therapie erhalten eine antiandrogene Hormontherapie. Darunter versteht man, dass mit kontrasexuellen, antiandrogenen Hormonpräparaten das Tumorwachstum gehemmt wird. Für die Therapie des progredienten Tumors unter antiandrogener Therapie gibt es nur eingeschränkte Therapieoptionen.

1.4.1 Die radikale Prostatektomie

Beim lokalisierten, auf die Prostata beschränkten PCa gilt die radikale Prostatovesikulektomie als Standardbehandlung. Bei einem organbegrenzten Tumor beträgt das progressionsfreie 10-Jahres-Überleben ungefähr fünfundsiebzig Prozent. Das Prinzip der Operation besteht in der vollständigen Entfernung der gesamten Prostata, inklusive Kapsel, mitsamt ihren Anhangsgebilden, das heißt, den Ampullen der Samenleiter und den Samenblasen.

Zu der klassischen, retropubischen radikalen Prostatektomie sind in den letzten Jahren noch die perineale und die laparoskopische Prostatektomie hinzugekommen.

Falls tumorchirurgisch sinnvoll, kann teilweise bei allen drei Methoden das neurovaskuläre Bündel, das parallel zur Prostata verläuft und dieser aufliegt, für die Verbesserung von Kontinenz und Erektionsfähigkeit geschont werden.

Die Zugänge der supra- oder retropubischen radikalen Prostatektomie und der laparoskopischen radikalen Prostatektomie erlauben gleichzeitig die iliakale Lymphadenektomie in derselben Operation (10). Damit ist die radikale perineale Prostatektomie besonders für Patienten geeignet bei denen aus onkologischer Sicht auf eine Lymphadenektomie verzichtet werden kann (11).

1.4.2 Die Strahlentherapie

Die Strahlentherapie kennt Methoden zur Teletherapie (tele = griech. weit), bei der ambulant die Strahlung von außen auf den Körper des Patienten einwirkt. Bei der Methode der Brachytherapie (brachy = griech. kurz) hingegen wird eine Strahlenquelle direkt an den Tumor heran- oder in den Tumor eingeführt (interstitielle Strahlentherapie). Die Strahlenbehandlung erfolgt innerhalb des Patientenkörpers aus nächster Nähe.

Durch einen sehr steilen Dosisabfall der Strahler zur Umgebung können so gesunde Nachbarstrukturen optimal geschont werden. Ferner erlaubt die Brachytherapie eine Dosisescalation in einem eng definierten Volumen. Man unterscheidet die Low-Dose-Rate- (LDR-) Brachytherapie (z.B. Seed-Implantation; Seeds sind kleine radioaktive Kapseln, die direkt und permanent in den Tumor implantiert werden) bezüglich des Verfahrens und ihrer Indikation, von der High-Dose-Rate- (HDR) Brachytherapie (Afterloading-Verfahren). Beim Afterloading-Verfahren werden dem Patienten temporär unter Peridural- oder Vollnarkose Hohladeln implantiert. Die Strahlenquelle (meist Iridium-192) wird computergestützt in diesen Hohladeln in die unmittelbare Nähe des Tumors gebracht. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften des Iridium-192 muss der Strahler nur eine geringe Zeit in situ verweilen; typische Behandlungszeiten sind 5 bis 10 Minuten. Nach der Bestrahlung wird die

Strahlenquelle wieder zurückgezogen und die Hohlnadeln entfernt. Beide Methoden finden sowohl als Monotherapie als auch kombiniert mit „external beam radiotherapy“ (EBRT) Anwendung.

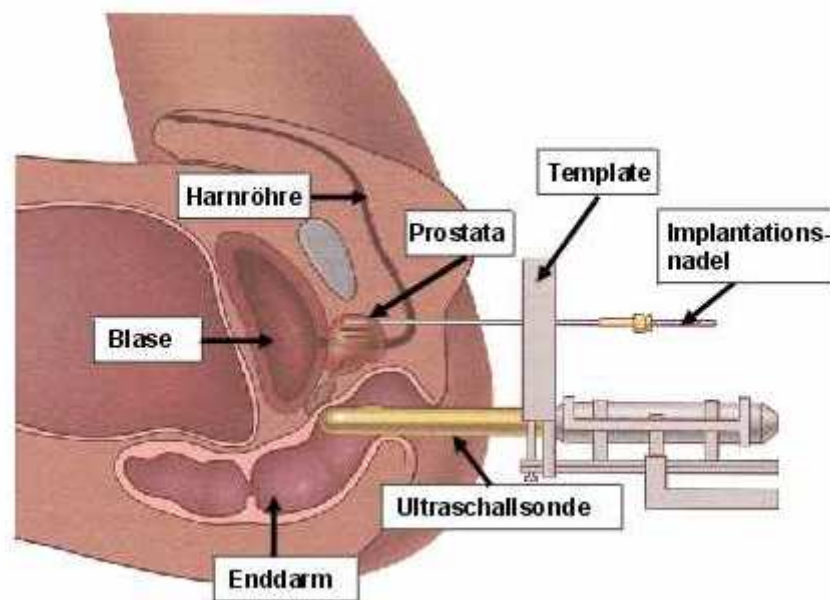


Abbildung 2 Schematische Darstellung der intraoperativen anatomischen Beziehungen

Bei der LDR-Monotherapie wird im Bereich der Low-risk-Tumoren im 10-Jahres-Follow-up über eine biochemische Rezidivfreiheit von bis zu 90% berichtet. Bei der kombinierten HDR-Tele- und Brachytherapie sind in Langzeitverläufen bezüglich der Intermediate- und High-risk-Tumore Ergebnisse über biochemische Rezidivfreiheiten von 80–90% veröffentlicht worden (12; 13; 14).

Langzeitstudien verschiedener Institute publizierten exzellente biochemische Ergebnisse von lokalisierten Prostatakarzinomen, die mit einer Kombination aus EBRT und HDR-Brachytherapie therapiert wurden (12; 15). Diese Methode wird in der Leitlinie zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V. als „primäre Therapieoption beim lokal begrenzten Prostatakarzinoms“ empfohlen (11).

In der Metaanalyse von Grimm et al. 2012 bilden die auf Brachytherapie basierenden Behandlungsverfahren die effektivste Therapiemethoden (16).

Die Kieler Behandlungsmethode des lokalisierten Prostatakarzinoms verbindet die Vorteile der lokalregionären, perkutanen Strahlentherapie (Teletherapie) – homogene, großvolumige Bestrahlung der pelvinen Lymphknoten – mit denen der interstitiellen Brachytherapie –

erhebliche Dosisescalation in der Prostata unter guter Schonung der Risikostrukturen. Besonders wichtig ist dabei die Schonung der Urethra vom Bereich des Blasenbodens über Pars prostatica urethrae bis Pars membranacea urethrae mit einer Toleranzdosis (TD) von 10 Gy (Gray) (15; 17).

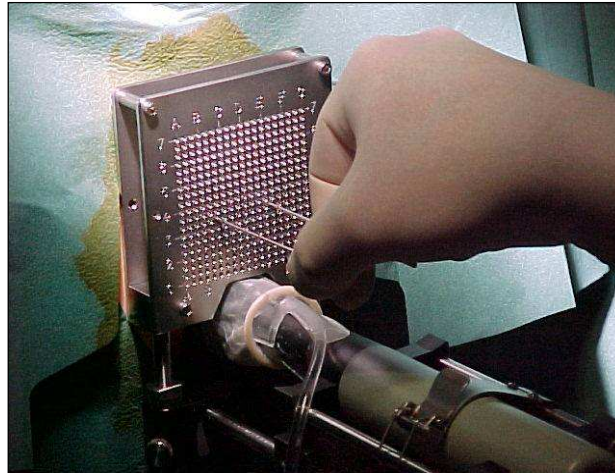


Abbildung 3: Über ein Template, unter Kontrolle durch transrektalen Ultraschall (TRUS), werden die Nadeln in einem individuell definierten Muster in die Prostata gestochen

Der Behandlungsplan sieht dabei wie folgt aus: Nach einer Eignungssichtung, in der die Prostatagröße (max. 60ml), der minimale dorsale Abstand zwischen Prostata und Rektum (5mm), sowie die körperliche Voraussetzung (Möglichkeit der Steinschnittlage) beurteilt werden, werden die Patienten zunächst mit der EBRT therapiert. Lassen sich keine Anhaltspunkte für Lymphknotenmetastasen finden, wird das kleine Becken mit einer 4-Felder-Box-Technik mit 15 MV Photonen bestrahlt. Falls doch eine Lymphknotenbeteiligung vermutet wird, oder man sich sogar derer bewusst ist, sollte die EBRT diesen Bereich mit erfassen.

Der Therapiezeitraum beträgt 6 Wochen, in denen die Patienten an fünf Tagen pro Woche eine EBRT mit einer Gesamtdosis von 40 bzw. 50 Gy, verteilt auf fünfundzwanzig Fraktionen mit jeweils 2 Gy Einzeldosis, erhalten. Mit 50 Gy wird das kleine Becken bestrahlt. Die Prostata wird teilweise im ventralen und dorsalen Feld ausgeblendet und mit einer Dosis von 40 Gy bestrahlt. Zwei Wochen nach Therapiebeginn erfolgt die erste HDR-Brachytherapie, nach zwei weiteren Wochen, in der vierten Woche nach Therapiebeginn, die nächste Fraktion. An Tagen mit Brachytherapie findet keine EBRT statt. Die Dosierung bei der Brachytherapie erfolgt auf die periphere Zone der Prostata (Clinical Target Volume 1, CTV1) mit 15 Gy

Einzelndosis. Die gesamte Prostata-Drüse wird als CTV2 bezeichnet und sollte mit 8-9 Gy ausgelastet werden, siehe Abbildung 4.

Die Implantation, und somit die Applikation der Referenzdosis (15 Gy), erfolgt unter Zuhilfenahme des in Echtzeit, durch transrektalen Ultraschall (TRUS) aufgezeichneten, Volumendatensatzes. Die Hohlnadeln werden U-förmig im Bereich der ventro- und dorsolateralen Drüse entlang der Prostatakapsel unter Schonung der periurathralen Strukturen sowie des Rektums positioniert (15).

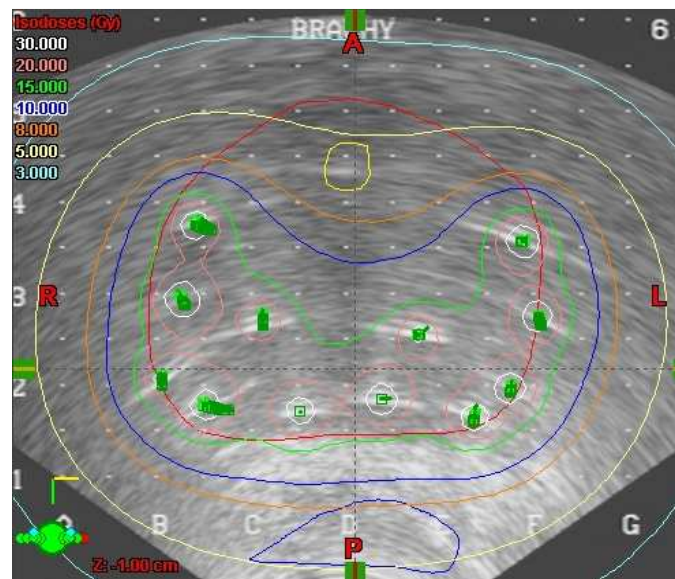


Abbildung 4: Intraoperativ erstelltes zweidimensionales Bild der Dosisverteilung eines repräsentativen axialen transrektalen Ultraschallschnittes. Die grüne Linie stellt die 15 Gy Isodose dar, die blaue die 10 Gy Isodose

1.5 Fragestellung

Bei der radikalen Prostatektomie als Therapie des PCa wird die Prostata mit ihrer Kapsel, den Endstücken der Samenleiter und den Samenblasen entfernt. Postoperativ kommt es trotz nervenschonendem Vorgehen meist zu einer vollständigen, einer stressbedingten oder einer reversiblen Inkontinenz. Der basale Sphinkter wird häufig verletzt, so dass die Patienten physiotherapeutisch begleitet werden, um die Beckenbodenmuskulatur zu trainieren, so dass sie den apikalen Sphinkter willkürlich beeinflussen und ihr Wasser halten können (18). Ähnliche Phänomene können bei den mit HDR-Brachytherapie bestrahlten Patienten beobachtet werden. Galalae et al. kamen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass eine transurethrale Resektion der Prostata und eine HDR-Brachytherapie von im Mittel weniger als sechs Monaten, mit einem hohen Risiko an urogenitalen Schäden einhergeht (19). Die Langzeitstudie von Duchesne et al. zeigt eine Inzidenz der gesamten urogenitalen Spätfolgen Grad 1 (analog zur Toxizitätsskala der RTOG-EORTC) von 87.6% und von 24.9% der gesamten urogenitalen Spätfolgen Grad 2 nach erfolgter HDR-Brachytherapie in Kombination mit EBRT über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren. Auf die Nykturie angesprochen, berichtete ein Drittel der untersuchten Männer bei der Erstvorstellung über zwei- oder mehrmalige Schlafunterbrechungen pro Nacht. Nach fünf Jahren gaben 60% der Patienten Nykturie unterschiedlich starker Ausprägung als Spätfolge der HDR-Brachytherapie an (20). In den Leitlinien der American Brachytherapy Society zur High-Dose-Rate-Brachytherapie des PCas berichten Yamada et al. über Harnwegsstenosen unter denen bis zu 15% der mit Mono-HDR-Brachytherapie therapierten Patienten litten. Anhaltende Inkontinenz wird im Review als äußerst selten beschrieben und wurde in weniger als 2% der Patientenfälle beobachtet (21). Besonders unter der Berücksichtigung der urogenitalen Spätfolgen in der HDR-Brachytherapie, die Duchesne et al. in vier Gebiete unterteilt (Nykturie, Handrang/Inkontinenz, Hämaturie und Dysurie), war es das Ziel dieser Studie, die Dosisbelastung definierter Urethrateilvolumina in Hinblick auf die unerwünschten späten radiogenen Nebenwirkungen der Brachytherapie zu untersuchen (20). Die volumetrische Auswertung der von uns definierten Urethrasegmente sollte gesondert auf einen allgemeinen Zusammenhang der einzelnen zu berücksichtigenden Dosisparameter der Urethra betrachtet werden. Anhand der aus dem Dosis-Volumen-Histogramm erfassten Dosisbelastungen der definierten Urethrasegmente sollte gezeigt werden, dass eine alleinige Auswertung der Mittelwerte der Dosisbelastungen bereits zielführend ist.

Die These, dass Patienten mit den beschwerlichsten radiogenen Nebenwirkungen intraoperativ die höchste Dosisbelastung an der Urethra erhielten, sollte durch die Korrelation

der späten radiogenen Nebenwirkungen mit den Mittelwerten der verabreichten Dosisbelastung der Urethrateilvolumina analysiert werden. Da kein Konsens bezüglich der Dokumentation von Dosisindices der Urethra besteht, ist eine Voraussetzung für die beschriebene Fragestellung eine Untersuchung von Korrelationen unterschiedlicher Dosimetrieparameter der Urethra.

2. Material und Methode

2.1 Dosis-Volumen-Histogramm

Das Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) ist eine effektive Methode um Dosisauslastungen für ein bestimmtes Volumen, meist ein Organ, zu beurteilen. Ein (kumulatives) DVH gibt graphisch Volumenanteile an, die mit einer bestimmten Dosis ausgelastet sind. Dabei wird im Allgemeinen die Dosis (entweder als absolute Dosis in Gray oder als relative Dosis in Prozent bezogen auf die Referenzdosis angegeben) auf der Abszisse und der Volumenanteil des Organs auf der Ordinate aufgetragen.

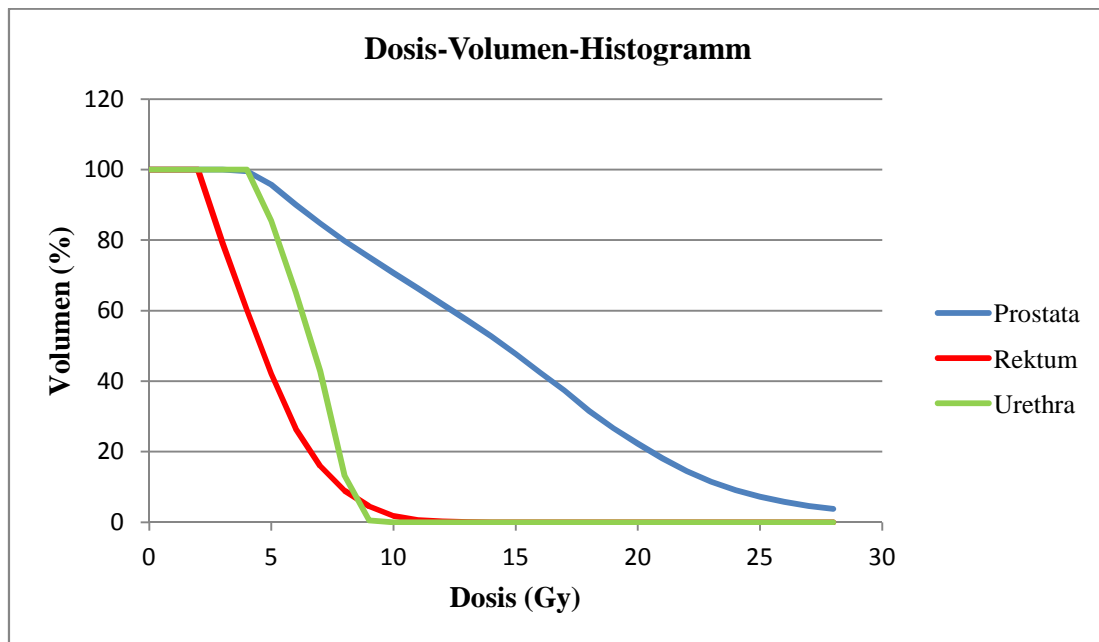


Abbildung 5: Beispiel eines Dosis-Volumen-Histogramms (DVH) für drei Strukturen: Prostata (blau), Rektum (rot), Urethra (grün)

2.2 Gleason-Score

Der Gleason-Score dient der histologischen Beurteilung des PCa. Man unterscheidet fünf Grade von G1 bis G5. Tumorzellen von Grad 1 (G1) sind gut differenziert. Schnell wachsende, aggressive, schlecht differenzierte Tumorzellen werden Grad 5 (G5) zugeordnet. Das primär vorherrschende Muster, das Hauptwachstumsmuster, und ein weiteres Muster, das Nebenmuster, das mindestens 5% des Karzinoms einnimmt, werden getrennt erfasst und bewertet. Daraus ergibt sich eine Punktzahl. Der Gleason-Score zeigt minimal einen Punktwert von 2 (1+1) und kann maximal einen Wert von 10 (5+5) erreichen. Die

Einzelpunkte werden immer mit angegeben. Wichtig ist dies etwa bei einem Gleason-Score von 7: $7 (3+4) = 7a$ oder $7 (4+3) = 7b$. Im ersten Fall ist die Prognose günstiger. Für die klinische Bedeutung ist dabei der Punktwert, der bei einer großen Gruppe von Zellproben vorliegt, wichtiger als ein einzelner, auffallend abweichender Wert, der nur für wenige Zellen zutrifft. (22)

2.3 Staging

Jede Zuordnung zu einem Tumorstadium wird als Staging und alle Untersuchungen zu diesem Zweck als Staging-Untersuchungen bezeichnet. Zum Staging wird international überwiegend das TNM-System herangezogen. Dies ist eine von der UICC (Union Internationale Contre le Cancer) festgelegte, weitverbreitete Tumorstadieneinteilung nach der klinisch und (soweit möglich) histopathologisch bestimmten anatomischen Ausdehnung eines Tumors aufgrund folgender Kriterien: Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N von Nodi lymphatici), Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M). Die aufgrund klinischer Untersuchungen erstellte TNM-Klassifikation wird postoperativ ergänzt durch die histopathologische pTNM-Klassifikation (durch histopathologische Untersuchungen des Primärtumors, der regionalen Lymphknoten und ggf. von Fernmetastasen) (23).

Stadium	Beschreibung
T	Primärtumor
TX	Primärtumor ist nicht zu beurteilen
T0	Es gibt keinen Anhalt für einen Primärtumor
T1	Primärtumor inapparent, weder palpabel noch in bildgebenden Verfahren darstellbar
T1a	Zufällig gefundener Primärtumor in 5% oder weniger des resezierten Gewebes (inzidenter Tumor)

T1b	Zufällig gefundener Primärtumor in mehr als 5% des resezierten Gewebes (inzidenter Tumor)
T1c	Primärtumor wurde durch eine Nadelbiopsie (z.B. wegen erhöhtem PSA) diagnostiziert
T2	Primärtumor liegt innerhalb der Prostatakapsel
T2a	Primärtumor befällt 50 % oder weniger eines Prostatalappens
T2b	Primärtumor befällt mehr als 50 % eines, jedoch nicht beide Prostatalappen
T2c	Primärtumor in beiden Prostatalappen
T3	Primärtumor hat sich über die Prostatakapsel hinaus ausgebreitet
T3a	Extrakapsuläre Ausbreitung, uni- oder bilateral, ohne die Samenblasen zu infiltrieren
T3b	Primärtumor in die Samenblase(n) eingewachsen
T4	Primärtumor ist fixiert oder infiltriert andere Nachbarstrukturen als die Samenblasen (z.B. Blasenhal, äußerer Schließmuskel, Mastdarm, Beckenbodenmuskulatur, Beckenwand)
N	Regionäre Lymphknoten
Nx	Regionäre Lymphknoten sind nicht zu beurteilen
N0	Keinen Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
N1	Regionären Lymphknotenmetastasen vorhanden
M	Fernmetastasen

M0	Keine Fernmetastasen nachweisbar
M1	Der Tumor hat Fernmetastasen gebildet
M1a	Metastasen in anderen Lymphknoten (nicht regionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in den Knochen
M1c	Metastasen in anderen Organen und/oder Strukturen

(24)

2.4 Patienten

Bereits veröffentlichte Behandlungspläne aus dem Jahr 2003 der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Direktor Prof. Dr. Dr. B. Kimmig, bildeten die Grundlage der vorliegenden Arbeit. Insgesamt 70 Patienten wurden jeweils zu Beginn und in der letzten Woche ihrer Behandlung mit im Mittel 8 Hohnadeln implantiert, so dass Daten von insgesamt 140 HDR-Brachytherapie-Behandlungen vorliegen. Im Jahr 2003 wurde in Kiel die intraoperativ computergestützte Implantationstechnik bei der HDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms eingeführt, seitdem sind die ausgewerteten Bilddatensätze verfügbar. Allerdings ließen sich nicht immer beide Brachytherapie-Fraktionen der einzelnen Patientenfälle vollständig nach unseren Kriterien auswerten. In unserer Evaluation betrachteten wir jede der einzelnen HDR-Brachytherapie-Bestrahlung für sich genommen. Somit summieren sich die zu betrachtenden HDR-Brachytherapie-Bestrahlungspläne, ungeachtet der Patientenfälle, auf insgesamt 122 Pläne auf.

Das Lebensalter der Patienten zu Therapiebeginn lag zwischen 52 und 77 Jahren. Durchschnittlich waren die Männer $68.1 \text{ Jahre} \pm 6 \text{ Jahre Standardabweichung (SD)}$ alt. Im Mittel zeigten die therapierten Adenokarzinome einen Gleasonscore von 6 (3+3), wobei eine Bandbreite des Scores von 2 (1+1) bis 9 (5+4) vorzufinden war. Nach der TNM-Klassifikation handelte es sich bei 30% der untersuchten Prostatakarzinome um T2b Tumore. Das TNM-Stadium T3a wiesen 24 der untersuchten Patienten auf. Mit T3a wird eine extrakapsuläre Ausbreitung des PCas beschrieben. Bei 20 Patienten des untersuchten Pools

ließ sich ein T2c PCa nachweisen und damit ein Karzinom, das in beide Lappen infiltrierte. Ein Karzinom das als TNM-Stadium T2a definiert ist, also die Hälfte eines Lappens, oder weniger infiltrierte hat, wiesen 14 Patienten auf. Bei zwei Patienten hatte der Tumor bereits die Samenblasen infiltrierte (T3b).

Die Anzahl der für die Therapie implantierten Hohlnadeln variierte zwischen 7 und 24, im Mittel wurden jedoch 8 Nadeln \pm 1.4 Nadeln SD, angewandt.

2.5 HDR-Brachytherapie in Kiel

Die Behandlungspläne aller der Studie zu Grunde liegenden Patientenfälle verliefen nach folgendem Protokoll: Nach der Eignungssichtung begannen die Patienten mit der unter 1.4.2 beschriebenen Strahlentherapie.

Der Therapiezeitraum betrug im Mittel 5.3 Wochen, maximal 9 Wochen und minimal 2.5 Wochen in denen die Patienten an fünf Tagen pro Woche eine EBRT mit einer Gesamtdosis von 50 Gy, verteilt auf jeweils 2 Gy Einzeldosis pro Tag, erhielten. Wie unter 1.4.2 beschrieben, erfolgten mit vierzehntägigem Abstand die HDR-Brachytherapien. Die Dosierung der Brachytherapien erfolgte auf CTV1 mit 15 Gy Einzeldosis, CTV2 sollte mit 8-9 Gy ausgelastet werden.

Während jeder dieser individuellen Fälle wurde intraoperativ („real-time-planning“) von basal nach apikal anhand von äquivalenten 5 mm-Schritten ein 3D-TRUS-Datensatz erstellt. Da die Planung intraoperativ erfolgte, konnte während des Setzens der Nadeln auf mögliche Lage-, Größen- oder Formveränderungen der Prostata eingegangen werden. Die Urethra selbst lässt sich nur schlecht im Ultraschall darstellen. Sie wird mit einem Katheter visualisiert, der mit einem schaumigen Gel-Luftgemisch gefüllt ist. Das Katheterecho ohne Rand (Margin) dient als Orientierung für die Digitalisierung der Urethrastruktur.

2.6 Erhebung der späten radiogenen Nebenwirkungen

Der Patientenpool wurde mit Hilfe eines Fragebogens zu späten radiogenen Nebenwirkungen befragt. Die Ergebnisse wurden uns als persönliche Mitteilung von der Doktorandin des PD Dr. Galalae, Klinik für Strahlentherapie des UKSH, Campus Kiel, Frau Nathalie Brüske zur Verfügung gestellt und von uns für die vorliegende Arbeit herangezogen. Die Ergebnisse des Fragebogens wurden nach der durch die Arbeitsgruppe modifizierten RTOG/EORTC-Klassifikation Version 1.0 erhoben (siehe Tabelle 1). Das weit verbreitete und am häufigsten eingesetzte RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema (Radiation Therapy

Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer) zur Einstufung chronischer radiogener Nebenwirkungen wurde durch den CTC-Score (Common Toxicity Criteria Score; akute Nebenwirkungen) des Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) des National Cancer Institute (NCI) ergänzt (25; 26).

Tabelle 1 : Dokumentationsbogen der späten Nebenwirkungen modifiziert nach der RTOG/EORTC-Klassifikation „Abdomen/Unterbauch“, Version 1.0 2003 Dr. Galalae, Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel (interne Kommunikation)

	Blase	Inkontinenz	Urethra/Harnverhalten
Grad 0	Keine Störung	Keine	Keine Störung
Grad 1	Geringe epitheliale Atrophie, milde Teleangiektasie (mikroskopische Hämaturie)	Stressinkontinenz	Leichte Striktur mit leicht erschwelter Harnentleerung, kein Katheter nötig, oder nur gelegentlich nötig, Restharn >100ml
Grad 2	Mäßige Pollakisurie (=häufigere Blasenentleerung), generalisierte Teleangiektasie mit intermittierender Makrohämaturie	Spontan, Kontrolle möglich	Mäßige Striktur, Katheter immer zur Harnentleerung notwendig
Grad 3	Massive Pollakisurie und Dysurie, schwere generalisierte Teleangiektasie, (oft mit Petchien), häufige Makrohämaturie, Reduktion der Blasenkapazität <150ml	Unkontrolliert	Massive Striktur, operativer Eingriff (transurethrale Resektion oder Dilatation) notwendig
Grad 4	Nekrose, Blasenkontraktur, (Kapazität <100ml), massive hämorrhagische Zystitis, Fistelbildung		

Für die Blase, die Inkontinenz und das Harnverhalten werden je fünf Schweregrade unterschieden. Die Nebenwirkungen reichen von reversiblen Störungen, wie z.B. geringe epitheliale Atrophie der Blase (Grad 1) bis hin zu irreversiblen Schädigungen der Strukturen, z.B. Nekrosen des Blasenepithels (Grad 4). Im Bezug auf die Urethra, bzw. das Harnverhalten bezeichnet man eine leichte Striktur der Urethra mit erschwelter Harnentleerung als Grad 1

der späten postoperativen Nebenwirkungen, eine massive Strikture, die einen operativen Eingriff indiziert wird als Grad 3 bezeichnet.

2.7 Methode der Analyse

Parallel zur Auswertung der späten radiogenen Nebenwirkungen wurden die mit dem Bestrahlungsplanungssystem BrachyVision 6.5 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) intraoperativ gewonnenen Ultraschallaufzeichnungen am Computer derart bearbeitet, dass die unter 1.2 beschriebene Urethrastruktur in drei verschiedene Bereiche gegliedert wurde. Die beiden am weitesten basal liegenden, mit einem Abstand von 5 mm aufgenommenen TRUS-Schichtaufnahmen wurden als „Basis“ definiert, die beiden am weitesten apikal befindlichen Aufnahmen als „Apex“ und alle restlichen, im Mittelteil befindlichen Darstellungen, als „Urethramitte“ festgelegt (siehe Abbildung 6).

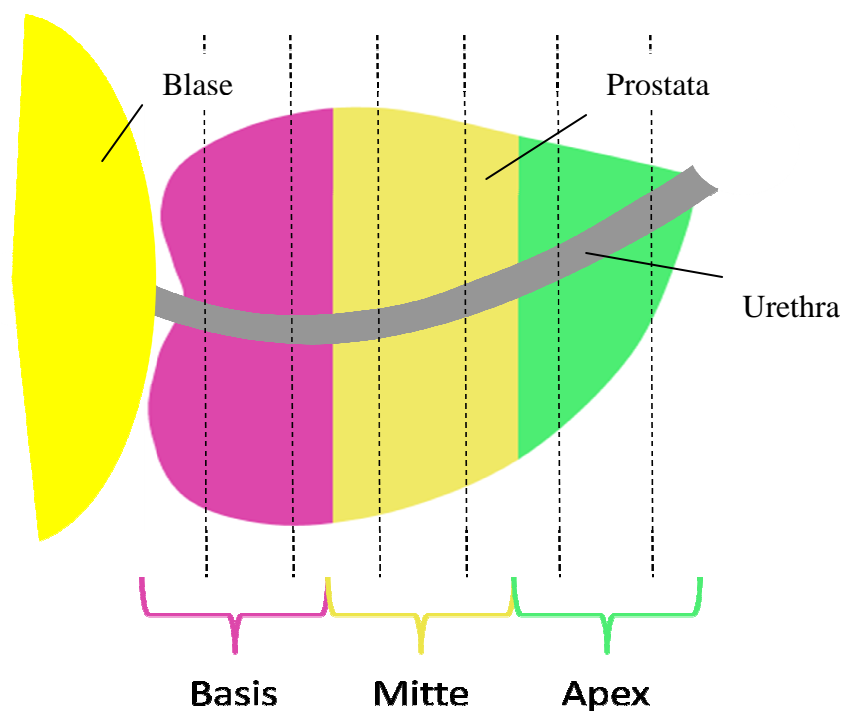


Abbildung 6: Graphische Darstellung der untersuchten Urethraabschnitte

Für jedes Teilvolumen der Urethra (Basis, Mitte, Apex) wurden drei Dosisparameter erhoben. D5 beschreibt die Dosis in Gray, die maximal 5% des untersuchten Urethrateilvolumens erhielten. Die Dosis in Gray, die maximal 10% des konturierten Urethragewebes absorbierten, wird als D10 beschrieben. Der Dosisparameter D30 bezeichnet analog die maximale Dosis in Gray, die 30% des Urethrateilvolumens erhielten. Als weitere Größen wurden D0.1cc und

D0.5cc berechnet. Hierbei handelt es sich um ein Maß für das absolute Dosisminimum (Gy), welches 0.1cm³ bzw. 0.5cm³ des konturierten Volumens erhielt.

Die statistische Auswertung der meisten Ergebnisse dieser Arbeit fand mit Hilfe des Bestimmtheitsmaßes statt.

DVH-Parameter wurden mit Hilfe des Bestimmtheitsmaßes (R^2) statistisch miteinander in Korrelation gebracht, um den linearen Zusammenhang der einzelnen Parameter zu bestimmen. Das Bestimmtheitsmaß ist bei der Schätzung eines Regressionsmodells eine Größe zur Kennzeichnung des Ausmaßes, mit welchem die Streuung der abhängigen, endogenen Variable durch die unabhängigen, exogenen Variablen erklärt wird.

Dabei wird das Bestimmtheitsmaß R^2 definiert als:

$$R^2 = \frac{s_{\hat{y}}^2}{s_y^2} = \frac{\text{erklärte Varianz}}{\text{Gesamtvarianz}} = \frac{\sum_{i=0}^n (\hat{y}_i - \bar{y})^2}{\sum_{i=0}^n (y_i - \bar{y})^2}$$

In der obigen Formel ist die erklärte Varianz die Summe der quadratischen Abweichungen der individuellen Messwertes vom Mittelwert. Die Gesamtvarianz beschreibt die mittlere quadratische Abweichung vom Mittelwert. Der Quotient beider Größen ist das Bestimmtheitsmaß.

Ist der Wert des Bestimmtheitsmaßes nahe bei eins, wird dies häufig als Qualitätsmerkmal eines Regressionsansatzes verstanden (27). Ein Bestimmtheitsmaß R^2 von 1 bedeutet dabei, dass ein funktionaler linearer Zusammenhang vorliegt. Ist R^2 gleich Null, bedeutet das, dass keine lineare Abhängigkeit zu finden ist.

Ein linearer Zusammenhang von zwei Parametern kann mit einer Regressionsgeraden beschrieben werden:

$$Y = a + bX$$

Hierbei ist Y die abhängige Variable, X die unabhängige Variable, a der Achsenabschnitt und b die Steigung. Für diese Arbeit ist insbesondere die Steigung b von Interesse. Mit ihr wird der Zusammenhang zwischen der Toxizität mit der Dosis der Urethra überprüft. Eine Steigung von Null oder nahe Null bedeutet, dass keine Korrelation besteht.

3. Ergebnisse

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv 122 HDR-Brachytherapie-Pläne von insgesamt 70 Patienten der Radiologischen Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der Christan-Albrechts-Universität zu Kiel aus dem Jahr 2003 im Hinblick auf die späten radiogenen Nebenwirkungen der Therapie und die Strahlenbelastung der einzelnen, von uns als Basis, Mitte und Apex definierten (siehe Abbildung 6) Urethraabschnitte untersucht.

3.1 Toxizitäten

In Tabelle 2 sind die aus den Fragebögen ermittelten späten radiogenen Nebenwirkungen aufgeführt. Aus der Tabelle wird ersichtlich, dass bei einem Großteil der Patienten keine späten radiogenen Nebenwirkungen zu beobachten waren. Über einen störungsfreien postoperativen Verlauf in Bezug auf die Blase berichteten 98.57% der Patienten. In Bezug auf die Inkontinenz waren es 88.57% der Patienten und 91.43% im Hinblick auf die Urethra und das Harnverhalten.

Tabelle 2: Übersicht über die späten radiogenen Nebenwirkungen nach dem modifiziert Fragebogen Version 1.0 2003 Dr. Galalae, Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel in Prozentzahlen (interne Kommunikation)
Beurteilung der späten radiogenen Nebenwirkungen der Blase analog zum Late Radiation Scoring Schema der RTOG/EORTC; Beurteilung späten radiogenen Inkontinenz und der späten radiogenen Folgen an der Urethra analog zum CTC-Score des CTEP am NCI (siehe Tabelle 1)

	Grad 0	Grad 1	Grad2	Grad 3	Grad 4
Blase	98.57				1.43
Inkontinenz	88.57	7.14	2.86	1.43	
Urethra	91.43	4.29	1.43	2.86	

Des Weiteren lässt sich festhalten, dass die häufigste aufgetretene späte radiogene Nebenwirkung die Stressinkontinenz war (Grad 1 der Inkontinenz, 7.14%). Die zweithäufigste Nebenwirkung zeigten 4.29% der Patienten mit einer leichten Strikturen der Urethra und leicht erschwerten Harnentleerung (Grad 1, Urethra/Harnverhalten). Eine massive

Strikturen der Urethra, die ein operatives Eingreifen indizierte (Grad 3, Urethra/Hrnverhalten), ließ sich bei 2.86% der Patienten beobachten. Im gleichen Maß (2.86%) wurde in den Antworten der Fragebögen eine spontane Inkontinenz, deren Kontrolle jedoch noch möglich war, angegeben (Grad 2, Inkontinenz). Ein Patient, und damit 1.43%, litt unter einer Nekrose der Blase mit einer Fistelbildung (Grad 4, Blase).

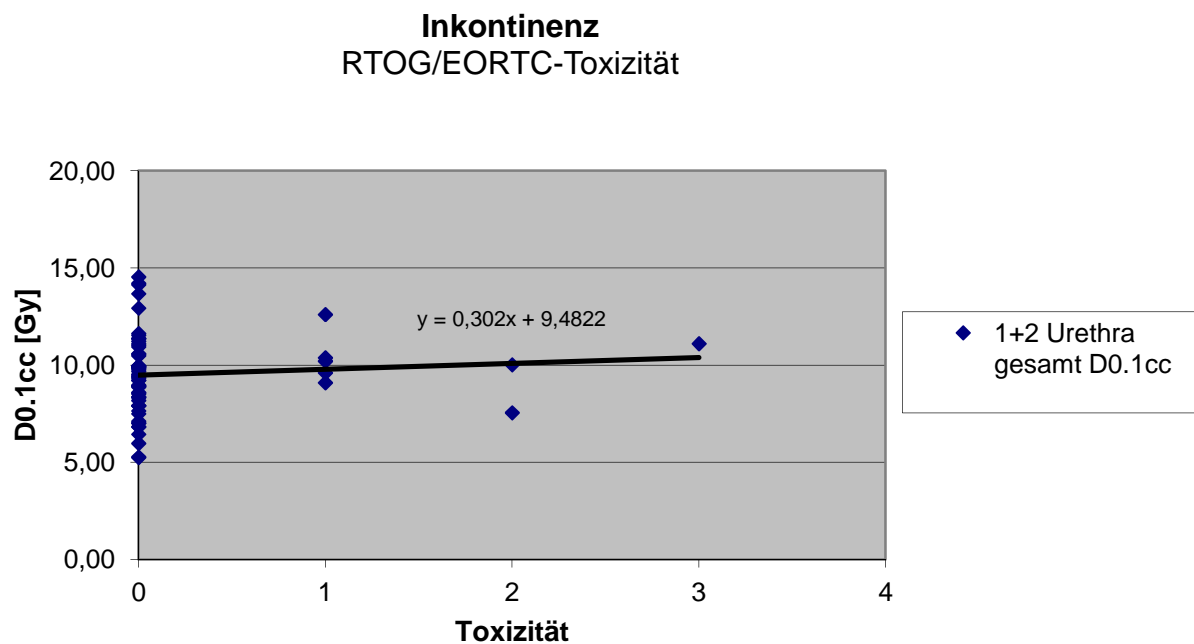


Abbildung 7: Punktdiagramm zur grafischen Darstellung der beobachteten Inkontinenz in Bezug auf den Dosisparameter D0.1cc

In Abbildung 7 ist aufgeführt, wie sich der Dosimetrieparameter D0.1cc im Mittel auf die Inkontinenz, bzw. in Abbildung 8, auf das Harnverhalten der Patienten auswirkt. Das Punktdiagramm zeigt das Harnverhalten bzw. die Nykturie der Patienten bei denen eine HDR-Brachytherapie durchgeführt wurde. Aufgeführt sind die Toxizitäten der späten radiogenen Nebenwirkungen auf der Abszisse, auf der Ordinate die gemittelte Strahlenexposition D0.1cc der Urethra. Beide Größen wurden miteinander in Korrelation gesetzt. In der Darstellung zeigt sich keine Beziehung zwischen den Schweregraden der späten radiogenen Nebenwirkungen in Bezug auf das Harnverhalten und die Strahlenexposition der Urethra. Betrachtet man die späten radiogenen Nebenwirkungen im Hinblick auf die Inkontinenz, so wird deutlich, dass bei den meisten Patienten postoperativ keine Inkontinenz, Grad Null der erhobenen Toxizität modifiziert nach der RTOG/EORTC-Klassifikation, auftrat. Auch in Bezug auf die Urethra gaben nur wenige Patienten, wie aus Tabelle 2 ersichtlich, späte

radiogene Nebenwirkungen an. Aus dem Graphen in Abbildung 7 wird außerdem ersichtlich, dass die Schwere der Inkontinenzbeschwerden nicht in Korrelation mit der Höhe der Strahlenexpositionen steht. Nicht graphisch dargestellt ist die Störung der Blase, die separat untersucht wurde; hier litt lediglich ein Patient unter einer Fistelbildung, die nach der modifizierten ROTG/EORTC-Klassifikation dem Schweregrad 4 zuzuordnen ist.

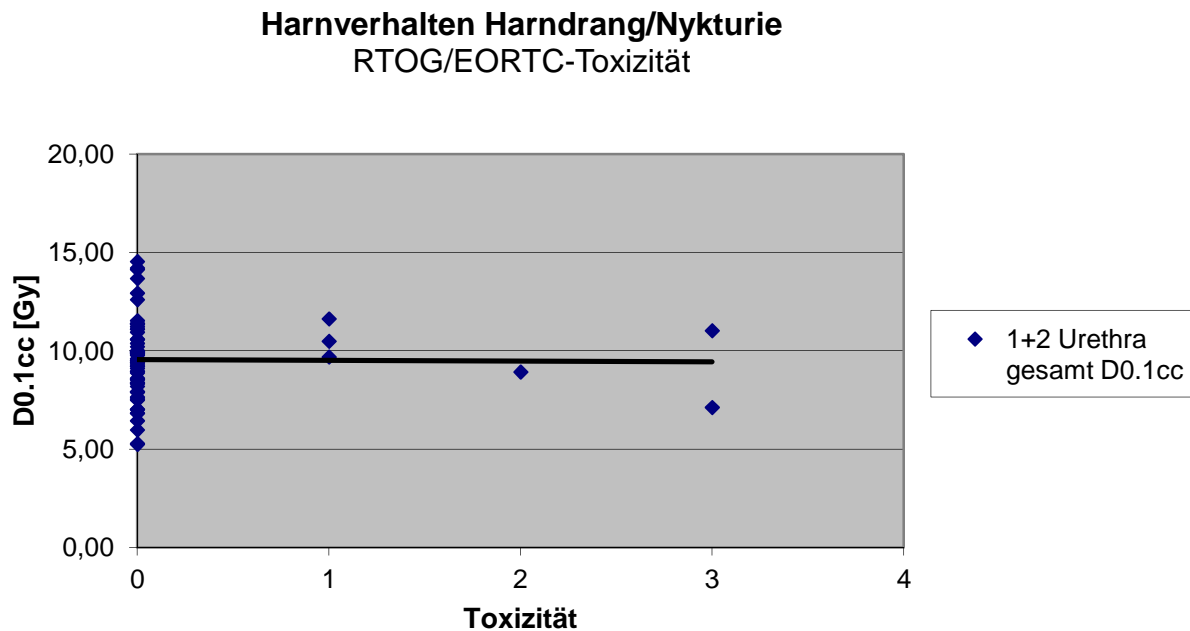


Abbildung 8: Punktdiagramm zur grafischen Darstellung des beobachteten Harnverhaltens in Bezug auf den Dosisparameter D0.1cc

3.2 Technische Anwendung

In Abbildung 9 sind auf der Ordinate die Mittelwerte des D5 der ersten und zweiten HDR-Brachytherapie in Gray aufgeführt. Die Abszisse präsentiert die zur Studie herangezogenen Patientenfälle. Zur graphischen Verdeutlichung wurden Geraden in das Diagramm eingefügt. Diese Hilfslinien veranschaulichen, dass nach ca. 40 Patienten eine Stabilisierung der Werte zu finden ist. Die Geraden verlaufen in der zweiten Hälfte der Graphik (ab Patient 40) annähernd waagrecht. Daraus lässt sich erkennen, dass sich nach dem Durchlaufen einer „Lernkurve“ von ca. 40 Patienten eine gute Schonung der Urethra erreichen ließ. Die Therapie konnte gezielter appliziert werden.

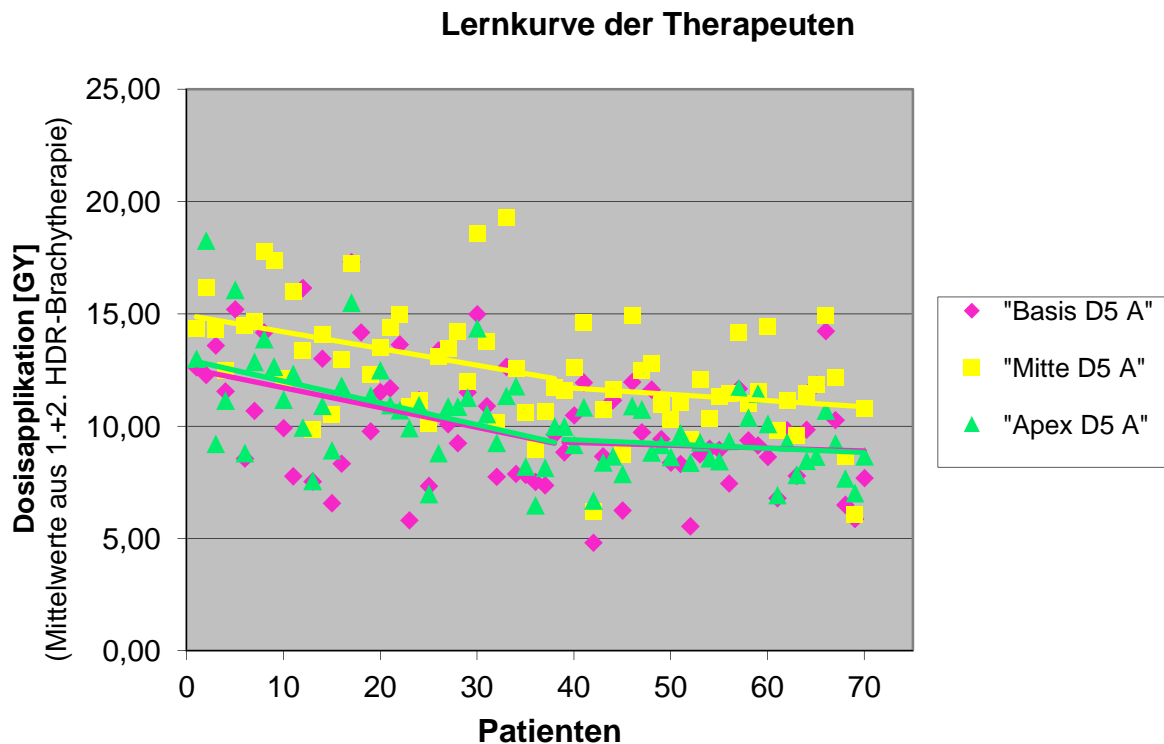


Abbildung 9: Graphische Darstellung der therapeutischen Lernkurve unter Betrachtung von D5

3.3 Urethrateilvolumina

Der D5-Wert der drei untersuchten Urethraabschnitte (Basis, Mitte, Apex) wird in Abbildung 10 in Korrelation zueinander veranschaulicht. Im Diagramm ist für die basale Urethra ein mittleres D5 von $10.0 \text{ Gy} \pm 3.4 \text{ Gy SD}$ zu erkennen. Die Dosis, die von 5% des basalen Urethragewebes absorbiert wurde, betrug maximal 21.7 Gy und minimal 4.5 Gy. Für den apikalen Anteil der Urethra ist im Mittel ein D5 von $10.0 \text{ Gy} \pm 2.5 \text{ Gy SD}$ zu erkennen. Im apikalen Teilvolumen reichte die Dosis von maximal 19.4 Gy bis zu minimal 4.5 Gy. Lediglich das als Mitte der Urethra definierte Volumensegment zeigt eine erhöhte Dosis des Mittelwertes von $12.3 \text{ Gy} \pm 3.2 \text{ Gy SD}$. Ein Maximalwert für D5 des als Mitte bezeichneten Urethraabschnittes stellt mit 26.6 Gy, wie im Diagramm 10 ersichtlich, eine Ausnahme dar. Das Minimum an Dosis, das 5% des zentralen Urethragewebes absorbierten, weicht mit einer Dosis von 4.7 Gy unwesentlich von den Minimalwerten der anderen beiden betrachteten Urethraabschnitte ab.

1.+ 2.HDR D5

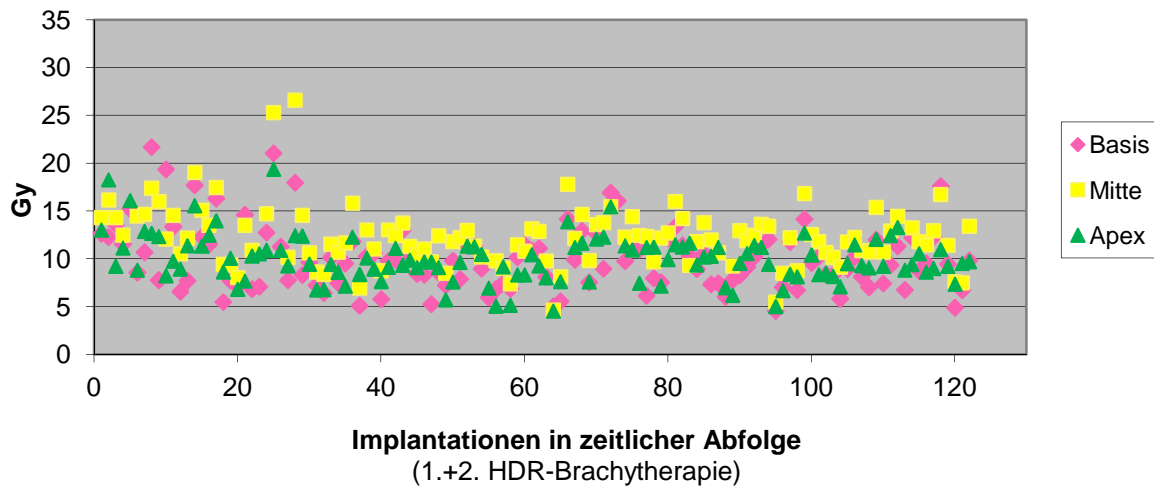


Abbildung 10: Punktdiagramm zur graphischen Darstellung des D5 der Urethra-Teilvolumina

Eine andere Betrachtungsweise des D5-Wertes in Gy ist in Abbildung 11 veranschaulicht. Die Box umfasst die mittleren 50% der Verteilung und wird vom oberen bzw. unteren Quartil begrenzt. Der Meridian für die Basis $9.80 \text{ Gy} \pm 3.79 \text{ Gy SD}$, für die Mitte $11.81 \text{ Gy} \pm 3.75 \text{ Gy SD}$ und für den Apex $9.45 \text{ Gy} \pm 2.80 \text{ Gy SD}$ wird durch ein auf der unteren Spitze stehendes Quadrat an entsprechender Stelle der Box verdeutlicht. Für die Basis werden aus dem Diagramm ein minimales D5 von 5.03 Gy und ein maximales D5 von 21.70 Gy ersichtlich. Das 25. Perzentil beträgt für das basale Teilvolumen 7.44 Gy , für das 75. Perzentil lassen sich 11.56 Gy ablesen. Die Dosis im mittleren Urethrasegment weicht von der Dosis der Basis ab, indem sich hier für D5 ein Minimum von 4.66 Gy und ein Maximum von 26.62 Gy ablesen lassen. Die Box ist insgesamt nach oben verschoben, bei einem 25. Perzentil von 10.18 Gy und einem 75. Perzentil von 14.32 Gy . Die Dosis des apikalen Urethrateilvolumens weicht mit einem minimalen Wert von 4.54 Gy und einem maximalen Wert von 19.37 Gy nur unwesentlich von den Dosen der Basis ab. Auch das 25. Perzentil ist mit 8.34 Gy den Dosen der Basis näher als denen der Mitte. Noch deutlicher wird es beim 75. Perzentil mit 11.27 Gy für den Apex, was nur 0.29 Gy von dem der Basis abweicht.

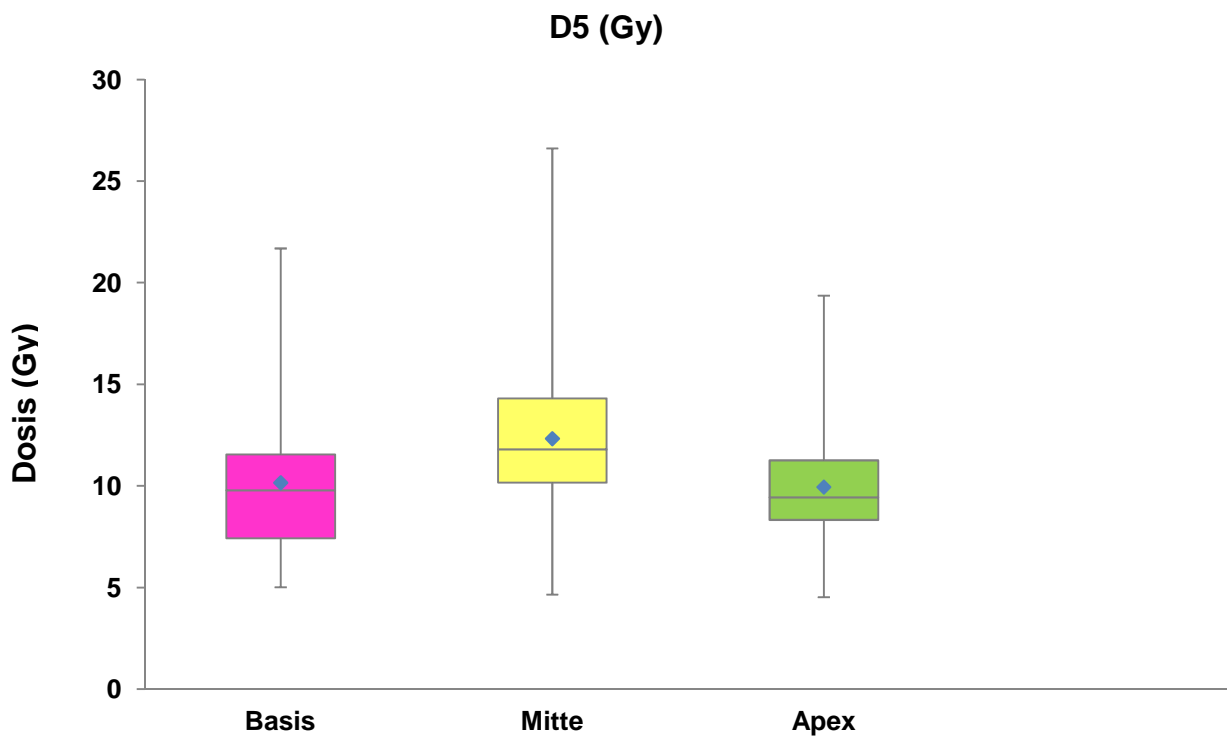


Abbildung 11: Whiskerdiagramm des D5-Wertes für die drei betrachteten Urethrasegmente

Ein absoluter Dosisparameter, hier D0.1cc, des basalen, zentralen und apikalen Urethrateilvolumens ist in Abbildung 12 graphisch dargestellt. Es lässt sich erkennen, dass mit durchschnittlich einem D0.1cc von $11.5 \text{ Gy} \pm 3.4 \text{ Gy SD}$ dem mittleren Anteil der Urethra eine höhere Dosis appliziert wurde als z.B. dem basalen mit D0.1cc von $8.5 \text{ Gy} \pm 2.6 \text{ Gy}$ oder dem apikalen Teilvolumen der Urethra mit einem D0.1cc von $8.4 \text{ Gy} \pm 2.4 \text{ Gy}$. Die maximale Bestrahlungsdosis, die auf 0.1 cm^3 des basal konturierten Volumens appliziert wurde, ist mit 16.1 Gy und minimal mit 4 Gy zu erkennen. Das mittlere Teilvolumen der Urethra wurde mit einem D0.1cc von minimal 3.7 Gy und maximal mit 26.3 Gy bestrahlt. Der apikale Anteil der Urethra erhielt eine minimale Bestrahlungsdosis von 3.9 Gy und eine maximale Bestrahlungsdosis von 20.7 Gy . Im Diagramm sind vereinzelte, von der Norm abweichende Messwerte der Urethramitte aufgeführt. Hierbei handelt es sich um die 25., die 28., und die 73. Implantation bei der HDR-Brachytherapie unseres Patientenpools. Betrachtet man die Standardabweichung von D0.1cc der einzelnen Urethrateilvolumina, zeigt sich, dass die Bestrahlungsdosis der Urethramitte mit einer SD von 3.44 Gy von der der Urethrabasis, mit 2.59 Gy , und von der des Urethraapex mit 2.37 Gy abweicht.

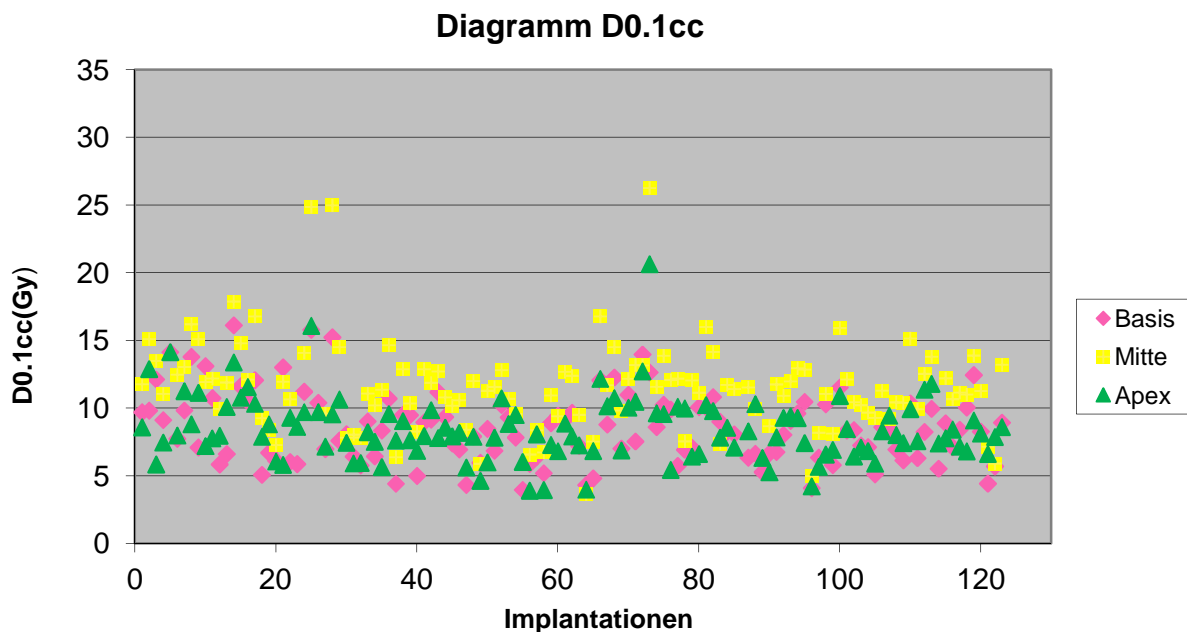


Abbildung 12: Punktdiagramm zur graphischen Darstellung des D0.1 der Teilvolumina

Es wurden in den verschiedenen Urethrabereichen innerhalb der unterschiedlichen Dosiswerte keine signifikanten Unterschiede sichtbar, so dass D5 bzw. D0.1cc stellvertretend für alle erhobenen Dosiswerte betrachtet werden können.

Retrospektiv lässt sich anhand dieser Ergebnisse eine höhere Strahlendisposition der Urethramitte als im basalen oder apikalen Teilvolumen erkennen.

Tabelle 3: Übersicht über die Mittelwerte der Brachytherapiefractionen für die Teilvolumina

	Basis	Mitte	Apex
D5 [Gy]	10.06	12.44	10.18
D10 [Gy]	9.51	11.98	9.64
D30 [Gy]	8.38	10.91	8.42
D0.1cc	8.6	11.57	8.46
D0.5cc	6.23	10.05	6.64

In der vorliegenden Arbeit wurden Parameter aus den DV-Histogrammen der HDR-Brachytherapiepläne ermittelt. Tabelle 3 führt die Mittelwerte der untersuchten Dosimetrieindices für die unterschiedlichen Urethraabschnitte auf. Vergleicht man D30 für den als Urethramitte gekennzeichneten Teil der Urethra mit dem D30 des Apex oder der Basis, erkennt man für $D30_{\text{Basis}}$ 8.38 Gy, für $D30_{\text{Mitte}}$ 10.91 Gy und $D30_{\text{Apex}}$ 8.42 Gy. Die SD

von D30 im Bezug auf die gesamte Urethra, also alle drei Segmente betrachtend, beträgt 2.02 Gy. Die SD der Mittelwerte aller Segmente für D0.1cc ist mit 2.15 Gy aufgeführt, für D0.5cc mit 2.13 Gy.

Für den Dosisparameter D0.5cc konnten nur wenige Daten gewonnen werden, weil in einem Großteil der untersuchten Patientenfälle das Urethragesamtvolumen kleiner als 0.5cm³ war. Daraus resultiert in unserer Auswertung eine große SD für D0.5cc, da die wenigen uns vorliegenden Werte stark voneinander divergieren.

Die Vermutung, dass die Dosimetrieindices miteinander korrelieren, wird in Tabelle 4 manifestiert. Die Ergebnisse der zueinander über das Bestimmtheitsmaß in Bezug gebrachten DVH Parameter sind hier zu erkennen. Die Mittelwerte der Dosisparameter D5, D10, D30, D0.1cc, D0.5cc wurden innerhalb der Urethrasegmente Basis, Mitte, Apex miteinander in Korrelation gesetzt. Mit der Ausnahme von D0.5cc korrelieren alle Werte stark miteinander.

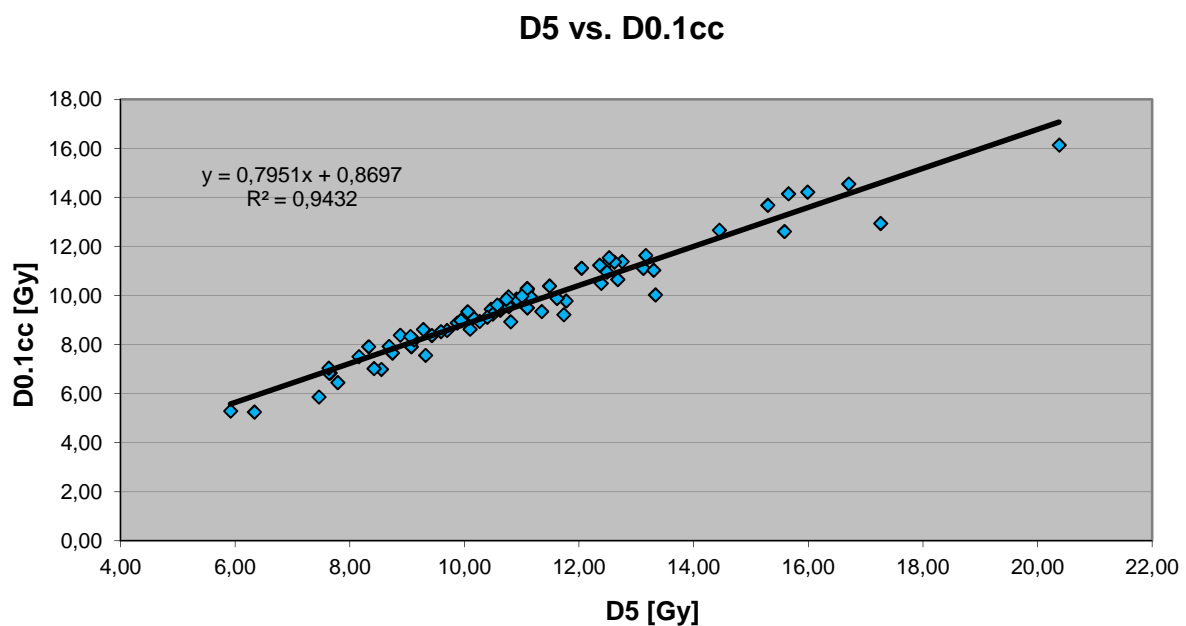


Abbildung 13: Punktdiagramm zur graphischen Darstellung der Korrelation von D5 mit D0.1cc und eingetragem Korrelationskoeffizient

Im grau unterlegten Teil der Tabelle 4 wurden die Mittelwerte der Dosisparameter aller Urethraabschnitte zusammengefasst und in Bezug miteinander gebracht. Auch hier lässt sich die Wechselbeziehung deutlich erkennen. Besonders sticht heraus, dass die Beziehung zwischen D5 und D10 die höchste Linearität aufweist ($R^2=0.992$). Des Weiteren gibt es moderate Korrelationen zwischen D10 und D30 ($R^2= 0.963$), sowie zwischen D5 und D0.1cc ($R^2=0.943$). Die Korrelation der Mittelwerte macht deutlich, dass D5 und D0.1cc, oder D10

und D0.1cc in Bezug gebracht werden können. Jeder Parameter kann stellvertretend für die anderen betrachtet werden. Die Beziehung zwischen D5 und D0.1cc ist repräsentativ in Abbildung 13 dargestellt. Das Bestimmtheitsmaß ist mit $R^2=0.943$ annähernd eins und bestätigt den funktionalen linearen Zusammenhang der beiden Größen innerhalb der Prostata. Einzig die mit D0.5cc in Beziehung gebrachten Dosispräferenzen weichen in ihrer Linearität deutlich ab (D5 zu D0.5cc. $R^2=0.553$). Dies ist auf die wenigen zugrunde liegenden Daten zurückzuführen.

Tabelle 4: Korrelation der Mittelwerte

Korrelationskoeffizient der Basis

	D5	D10	D30	D0.1cc	D0.5cc
D5		0.98	0.904	0.922	0.802
D10			0.966	0.944	0.858
D30				0.918	0.875
D0.1cc					0.914
D0.5cc					

Korrelationskoeffizient der Mitte

	D5	D10	D30	D0.1cc	D0.5cc
D5		0.993	0.919	0.952	0.808
D10			0.951	0.956	0.841
D30				0.899	0.905
D0.1cc					0.88
D0.5cc					

Korrelationskoeffizient des Apex

	D5	D10	D30	D0.1cc	D0.5cc
D5		0.987	0.855	0.844	0.844
D10			0.908	0.872	0.881
D30				0.919	0.899
D0.1cc					0.924
D0.5cc					

Korrelationskoeffizient der Mittelwerte

	D5	D10	D30	D0.1cc	D0.5cc
D5		0.992	0.928	0.943	0.439
D10			0.963	0.943	0.480
D30				0.906	0.571
D0.1cc					0.460
D0.5cc					

4. Diskussion

Das Ziel dieser Studie war die Erörterung der unerwünschten späten radiogenen Nebenwirkungen der Brachytherapie unter der Betrachtung des von uns untersuchten Patientenpools, sowie einen allgemeinen Zusammenhang einzelner DVH-Parameter von Urethrateilvolumina zu prüfen.

Das vorliegende Ergebnis ergänzt die Schlüsse, die Pal et al. aus ihrer Studie ziehen konnten (28). Die Arbeitsgruppe aus Northampton fand heraus, dass sowohl die Prostatalänge, als auch das Volumen der Prostata mit einem erhöhten IPSS (International Prostate Symptom Score) in der Nachbehandlung nach 3 bzw. 9 Monaten korrelierte. 12% der nachuntersuchten Patienten erlitten eine Harnretention im durchschnittlichen Nachbeobachtungszeitraum von 24.4 Monaten. Retrospektiv ließ sich anhand der Prostatalänge bzw. deren Volumen eine Vorhersage der Patienten treffen, die eine katheterpflichtige Retention entwickelten. Mit Hilfe des IPSS vor erfolgter Behandlung ließ sich der IPSS für 3, 9 und 18 Monate postoperativ vorhersagen, er korrelierte aber nicht signifikant mit den Retentionsraten. Pal et al. schlussfolgern, dass die Prostatalänge ein brauchbares Hilfsmittel zur Bestimmung der Toxizität nach erfolgter Brachytherapie des PCa ist und bei der Vorbehandlung mit einbezogen werden sollte. Die von uns dargestellten Ergebnisse der Fragebögen zu späten radiogenen Nebenwirkungen finden sich in den Auswertungen von Keyes et al. (29) wieder. Im Jahr 2009 publizierte die Arbeitsgruppe in Vancouver die unerwünschten urogenitalen Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie. Über einen Zeitraum von fünf Jahren wurden 712 implantierte Patienten beobachtet. Aufgetretene akute und späte radiogene Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie wurden nach der RTOG-Klassifikation ausgewertet. Keyes et al. fanden heraus, dass die späte radiogene Toxizität an der Urethra sehr gering war. Um das Risiko der späten radiogenen Nebenwirkungen so klein wie möglich zu halten, ist eine strikte Patientenauswahl und eine große technische Erfahrung in der Prostata-Brachytherapie von Nöten.

Die Optimierung des Verfahrens eines bestimmten angewandten Bestrahlungsplanungssystems zeigt Abbildung 9. Die nach Einführung des Systems therapierten Patienten weisen eine deutliche Abweichung in der Auswertung ihrer Dosisindices auf. Die Streuungen dieser werden durch eingefügte Hilfslinien verdeutlicht. Nach ca. 40 Patienten sind weniger von der Norm divergierende Werte zu finden. Es ist eine Konzentration der Werte näher an der Hilfslinie zu erkennen. Die Geraden verlaufen ab dem

40. Patienten deutlich waagerechter, sind also stabil. Es erfolgte ab hier eine gute Schonung der Urethra.

Wie uns Ergebnisse der Befragung zu den späten radiogenen Nebenwirkungen der Brachytherapie zeigen, klagten Patienten, bei denen Spätfolgen auftraten, zum Großteil über erschwerte Harnentleerung (Grad 1, analog CTC, siehe Tabelle 1) oder Stressinkontinenz (Grad 1, analog CTC). Grad drei des Dokumentationsbogens der späten Nebenwirkungen zur Inkontinenz wurde nur bei 1.43% der befragten Patienten beobachtet. Des Weiteren wurde eine Störung der Blase in die Ermittlungen des Fragebogens mit einbezogen. Lediglich ein Patient litt unter einer Fistelbildung und ist somit dem Grad 4 des zur Auswertung herangezogenen Dokumentationsbogens zuzuordnen. Dieser Patient gehörte der höchsten Risikogruppe an. Er wies ein PCa auf, das der TNM-Klassifikation T2b zuzuordnen ist, bei einem Gleasonscore von 8 und einem PSA-Wert vor radiologischer Therapie von 19.08 ng/ml. Für die HDR-Brachytherapie konnten folgende Mittelwerte aus der 1. und 2. HDR-Brachytherapie dieses Patienten erhoben werden: für D5 15.29 Gy, für D10 14.87 Gy, für D30 13.7 Gy und für D0.1cc 13.68 Gy.

Im Jahr 2005 konnten Deger et al. (30) in einer groß angelegten Untersuchung an 442 Patienten zeigen, die die RTOG/EORTC Kriterien zugrunde lagen, dass lediglich 11% der von ihnen untersuchten Patienten einen Grad 3 bis 4 der Spätfolgen vorwiesen. Eine erschwerte Harnentleerung zeigten 9% der Patienten und 2% wiesen eine Inkontinenz auf. Es ist nicht außer Acht zu lassen, dass bei Deger et al. sechs Patienten eine urethorale Fistelbildung aufwiesen, die im untersuchten Patientenpool lediglich 1% der Spätfolgen zuzuordnen ist.

Eine diese These unterstreichende Studie publizierte eine Gruppe Wissenschaftler um M. Barkati in East Melbourne. Unter geringfügig anderen Implantationsbedingungen publizierten Barkati et al. (14) im Mai 2011, dass es bei zur Monotherapie angewandten Brachytherapien mit nur einem Implantat bei einem über zwei Tage implantierten Patienten zu Nebenwirkungen komme, die im Hinblick auf den Nutzen der Therapie zu vernachlässigen sind.

In ihrer umfangreichen Studie, mit 144 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von acht Jahren zeigten Galalae et al. (19), dass nur 2.3% der bestrahlten Patienten einen Grad 3 der späten radiogenen Nebenwirkungen nach dem RTOG/EORTC Dokumentationsbogen aufwiesen. Späte radiogene Nebenwirkungen des Grades 4 und 5 wurden im Rahmen dieser Studie nicht beobachtet.

Die Aussage der Abbildungen 7 und 8 - einen nicht zu beobachtenden Zusammenhang zwischen den Dosisparametern und den radiogenen Störungen des Urogenitaltraktes -

untermauern Konishi et al. (31) in ihrer Studie. Die Arbeitsgruppe in Osaka untersuchte 83 PCa-Patienten in einem mittleren Beobachtungszeitraum von 36 Monaten, die eine HDR-Brachytherapie als Monotherapie erhielten. Die Patienten wurden mit 54 Gy in neun Fraktionen über fünf Tage therapiert. Eine Korrelation zwischen den Dosisparametern und den späten radiogenen Nebenwirkungen wurde geprüft. Konishi et al. zeigten auf, dass für Patienten mit einem rektalen Volumen von $V40 \geq 8\text{cm}^3$ ein signifikant höheres Risiko für späte radiogene Nebenwirkungen besteht als für Patienten mit einem rektalen Volumen von $V40 < 8\text{cm}^3$. Im Hinblick auf den Harnbereich gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Dosisparametern der 15 Patienten mit Beschwerden im Gegensatz zu den 68 Patienten ohne Beschwerden. Dies untermauert die Beobachtungen von Galalae et al. sowohl in Bezug auf die Inkontinenz als auch im Hinblick auf das Harnverhalten der Patienten (19).

Die Vorerkrankungen der Patienten werden in der Publikation von Duchesne et al. (20) berücksichtigt. Hier wird darüber berichtet, dass bereits 36.5% der Männer vor der Bestrahlung unter Beschwerden des Urogenitaltraktes litten, die mit Grad 1 und weniger angegeben sind. Man kann über die Patienten der gegenwärtigen Studie keine Aussage bezüglich der Vorerkrankungen treffen, da diese durch die Fragebögen nur unzureichend erfasst wurden.

Die mit einer umfangreichen Befragung unter Einbeziehung mehrerer wissenschaftlich entwickelter Gesundheitsfragebögen erhobenen Daten von van Gellekom et al. (32) zeigen, dass die größten, subjektiv empfundenen Einschränkungen in der Lebensqualität der Patienten in den ersten vier Wochen nach der Implantation zu finden sind. Die niederländische Arbeitsgruppe befragte 127 Patienten zu fünf Zeitpunkten der LDR-Brachytherapie mit permanenten Seedimplantaten. Der Fragebogen wurde vor der ersten Behandlung, dann erneut vier Wochen, sechs Monate, ein Jahr und zwei Jahre nach der Implantation erhoben. Die Aussagen aus den Fragebögen wurden mit verschiedenen Dosis- und Volumenparametern in Zusammenhang gebracht. In der Auswertung zeigte die retrospektive Analyse eine signifikante Korrelation zwischen der Entwicklung von Symptomen im Harnbereich und dem Prostatavolumen sowie zwischen urologischen Problemen und der Bestrahlungsdosis, die 90% des Prostatavolumens erhielt.

Kirisits et al. fanden heraus, dass die Berechnung von Dosis-Volumen-Histogrammen Unsicherheiten unterworfen ist. In der Studie wurde ein Phantom mit drei unterschiedlichen Volumina von fünf verschiedenen, erfahrenen Anwendern konturiert. Die Volumina und DVHs wurden anschließend von sieben verschiedenen Behandlungsplansystemen berechnet. Analysiert wurde die Abweichung der einzelnen Probanden in der Konturierung eines kleinen

zylindrischen Volumens, eines großen Zylinders und einer konischen Form. Die Konturierung der Volumina durch die verschiedenen Anwender mit nur zwei Behandlungsplansystemen variierte um 13% für die kleine zylindrische Form, für den großen Zylinder um 5% und um 3% für die konische Form. Dabei fand die Arbeitsgruppe heraus, dass eine kleine Schichtdicke in der Konturierung diese Schwankung reduziert. Für die Abweichungen der einzelnen Behandlungspläne sei ein Beispiel aufgeführt: Ein Behandlungsplan mit Quellen zwischen der zylindrischen Form und der konischen Form zeigte Variabilitäten für D2cc von 1% bzw. 5%. Abweichungen von 10% wurden für kleinere Quellen beobachtet. Kirisits et al. konnten zeigen, dass moderne Bestrahlungsplanungssysteme die volumetrischen und dosimetrischen Unsicherheiten minimieren und diese vergleichbar sind mit den Abweichungen zwischen den einzelnen Konturierungen der Probanden. Unterschiede im Volumen resultierten außerdem aus der Methode der Berechnung der ersten und letzten Schicht einer konturierten Struktur (33).

Die Richtlinien der GEC/ESTRO schlagen D10 als primäre zu berücksichtigende und D5 bzw. D30 als sekundär zu berücksichtigende Parameter für die Betrachtung der Urethra vor. Der Dosisindex D0.1cc wird als weiterer Parameter hinzugezogen (34). Zur Bestimmung allgemein gültiger Parameter bzw. um sie in einen allgemeinen Zusammenhang bringen zu können; beschreiben Kirisits et al. in einer weiteren Publikation die Beziehung einzelner DVH-Parameter der Urethra und des Rektums für LDR-Prostataimplantationen zueinander (35). In Bezug auf die Urethra schlussfolgert die Gruppe um Kirisits, dass aus der bestehenden Literatur keine aussagekräftigen Richtlinien abzuleiten sind. Bisher wurden die DVH-Parameter im Hinblick auf die Urethra nie singular betrachtet.

Im Jahre 2005 verfassten Kovacs et al. Empfehlungen der GEC/ESTRO und der EAU für die temporäre Brachytherapie des lokal begrenzten PCa. In der Arbeit wird aufgeführt, dass die alleinige Betrachtung eines Dosis-Volumen-Histogramms keine ausreichenden Informationen über die Verteilung der applizierten Dosis innerhalb des Zielorgans geben kann. Die GEC/ESTRO-EAU führt auf, dass eine bestimmte Zieldosis auf ein Zielorgan nur die Beschreibung der Dosis an der Oberfläche des Organs zulässt. Signifikante Unterschiede, in den unterschiedlichen Prostatazonen mit höherer oder niedrigerer Tumorbelastung werden bei der Berechnung des DVH nicht berücksichtigt. Weiterhin wird in den Empfehlungen der GEC/ESTRO-EAU festgestellt, dass Parameter (D90, D100, V100, V150, V200), die sich als nachweislich dienlich zur Dokumentation von permanenten Prostataimplantaten erwiesen haben, eine Möglichkeit bieten auch unterschiedliche HDR-Brachytherapieverfahren miteinander zu vergleichen (36). Basierend auf den 2005 publizierten Leitlinien der

GEC/ESTRO-EAU aktualisierten Hoskin et al. im Jahre 2013 die Leitlinien zur HDR-Brachytherapie des lokalisierten PCa (37). Hoskin et al. kamen zu dem Schluss, dass die HDR-Brachytherapie unter der Berücksichtigung der aktualisierten Leitlinien eine effektive und zuverlässige Anwendung in der Therapie des lokalisierten PCa bildet und empfehlen die Verwendung der Dosimetrieparameter D0.1cc, D10 und D30 zur Beschreibung der Urethradosis bei der HDR Brachytherapie der Prostata.

Die vorliegenden Untersuchungen belegen unter zwei verschiedenen Gesichtspunkten, dass jeder untersuchte Parameter (D5, D10, D30, D0.1cc, D0.5cc) für sich genommen ausreichend aussagekräftig ist. Ein Zusammenhang der Parameter innerhalb der Prostata wird bestätigt, erfasst man die Beziehung der anatomisch angelegten Urethrasegmente zueinander.

Durch die gemeinsame Betrachtung von D5, D10, D30, D0.1cc und D0.5cc können zusätzliche, ergänzende Informationen gewonnen werden. Bringt man die einzelnen Dosisindices jedoch in Bezug zueinander, zeichnet sich eine wie in Tabelle 4 dargestellte nahezu lineare Beziehung der Parameter ab. Über das Bestimmtheitsmaß lässt sich die enge Korrelation der Dosimetrieindices darlegen. Die Linearität der Parameter zueinander wird z.B. in Tabelle 4 deutlich, in der die Beziehung der Mittelwerte von D5 und D0.1cc dargestellt ist. Hier findet sich zwischen den absoluten und den relativen Größen ein Korrelationswert von $R^2 = 0.9432$, somit annähernd 1, was den fast linearen Zusammenhang der beiden Größen zeigt. Es lässt sich festhalten, dass sich D5, D10, D30 und D0.1cc untereinander annähernd linear verhalten. Der Parameter D0.5cc bildet eine Ausnahme, da aus den von uns untersuchten Daten keine eindeutige Aussage über einen linearen Zusammenhang getroffen werden konnte. Bei vielen Patienten war die Bestimmung von D0.5cc aufgrund der notwendigen Größe der Urethra nicht möglich.

In Abbildung 10 und 11 wird veranschaulicht, dass die Dosisindices der einzelnen Urethrasegmente miteinander korrelieren.

Retrospektiv lässt sich eine erhöhte Strahlendisposition der Urethramitte im von uns untersuchten Patientenpool erkennen, die in Abbildung 12 verbildlicht ist. Bei einem durchschnittlichen D0.1cc von $11.5 \text{ Gy} \pm 3.5 \text{ Gy SD}$ wurde dem mittleren Teilvolumen der Urethra eine höhere Dosis appliziert als z.B. dem apikalen Teilvolumen mit einem D0.1cc von $8.4 \text{ Gy} \pm 2.4 \text{ Gy SD}$. Bei den im Diagramm sichtbaren Maximalwerten handelt es sich um einzelne hohe Messwerte; die SD verhält sich nahezu konstant.

Abschließend lässt sich festhalten, dass in dieser systematischen Arbeit keine Korrelation zwischen den aufgetretenen Toxizitäten der Urethra und den Dosisbelastungen der Urethra bei 122 High-Dose-Rate Brachytherapieimplantationen gefunden werden konnte.

5. Zusammenfassung

Die Therapie des lokal begrenzten PCa besteht in der Anwendung von chirurgischen oder radiologischen Maßnahmen, die entweder alleine oder in Kombination angewandt werden. Bei der HDR-Brachytherapie des PCa bilden urogenitale Spätfolgen, wie Nykturie und Blasenentzündung, die häufigsten späten radiogenen Nebenwirkungen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Dosisbelastung der Urethra bei der HDR-Brachytherapie der Prostata zu ermitteln. Zum ersten Mal wurden Unterschiede in der applizierten Bestrahlungsdosis in definierten anatomisch-orientierten Urethrasegmenten untersucht um zum einen aufzuzeigen, dass Patienten mit den beschwerlichsten radiogenen Nebenwirkungen intraoperativ die höchste Dosisbelastung an der Urethra erhielten. Zum anderen sollte gezeigt werden, dass eine alleinige Auswertung der Mittelwerte der Dosisbelastungen bereits zielführend ist.

Es wurden 122 HDR-Brachytherapiepläne von insgesamt 70 Karzinompatienten mit lokal begrenztem PCa retrospektiv ausgewertet. Im Mittel wurden die Patienten mit 8 Hohlnadeln (SD: 1.4) implantiert. Die Dosierung der HDR-Brachytherapie erfolgte auf CTV1 mit 15 Gy Einzeldosis und CTV2 mit 8-9 Gy. Ein Urethrakatheter visualisierte die sensible Struktur mit Hilfe eines Gel-Luftgemisches.

Unter Anwendung des Bestrahlungsplanungssystems BrachyVision 6.5 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) wurde das digitalisierte Katheterecho in drei unterschiedliche anatomische Abschnitte unterteilt. Der Schichtabstand der TRUS-Bilder betrug bei allen Patienten 5mm, wobei die beiden am weitesten basal liegenden TRUS-Bilder als "basale Urethra", die beiden am weitesten apikal liegenden, als "apikale Urethra" beschrieben wurden. Alle übrigen Darstellungen, die sich im Mittelteil befanden, wurden für diese Studie als "Urethramitte" betitelt. Für jedes Teilvolumen der Urethra und jede Brachytherapiefraktion wurden D5, D10, D30, D0.1cc und D0.5cc berechnet bzw. im DVH abgelesen.

Für die basale Urethra konnte ein mittleres D5 von 10.0 ± 3.4 Gy (SD) und ein mittleres D0.1cc von 8.5 ± 2.6 Gy berechnet werden. Ähnliche Werte wurden für den Apex ermittelt: Ein mittleres D5 von 10.0 ± 2.5 Gy und ein mittleres D0.1cc von 8.4 ± 2.4 Gy, während die Urethramitte eine erhöhte Dosis des mittleren D5 von 12.3 ± 3.2 Gy und des mittleren D0.1cc von 11.5 ± 3.4 Gy zeigte.

Unsere Untersuchungen zeigen, dass die Dosisparameter stark miteinander korrelieren. Daher ist jeder der hier gewählten Dosisparameter für sich genommen aussagekräftig und kann unabhängig betrachtet werden. Eine nahezu lineare Beziehung der einzelnen Dosisindices in

Bezug zueinander konnte innerhalb der Segmente bewiesen werden. Retrospektiv lässt sich anhand unserer Ergebnisse eine höhere Strahlendisposition der Urethramitte als im basalen oder apikalen Teilvolumen erkennen.

Der zu dieser Studie herangezogene Patientenpool wurde mit Hilfe eines Fragebogens zu den späten radiogenen Nebenwirkungen befragt. Die Ergebnisse dieser Befragung wurden uns durch Frau Nathalie Brüske, einer Doktorandin des PD Dr. Galalae, Klinik für Strahlentherapie des UKSH, Campus Kiel, zur Verfügung gestellt und von uns für die vorliegende Arbeit herangezogen. Insgesamt wurden nur wenige späte radiogene Nebenwirkungen beobachtet (siehe Tabelle 2). In Bezug auf die Blase konnten 98.57% der Patienten über einen störungsfreien postoperativen Verlauf berichten. In Bezug auf die Inkontinenz waren es 88.57% der Patienten und 91.43% im Hinblick auf die Urethra und das Harnverhalten. Als häufigste späte radiogene Nebenwirkung der HDR-Brachytherapie gaben 7.14% der zur Studie herangezogenen Patienten die Stressinkontinenz an.

Um eine Beziehung zwischen den Schweregraden der späten radiogenen Nebenwirkungen und der Strahlenexposition der Urethra zu zeigen, wurde in der vorliegenden Studie untersucht wie sich der Dosimetrieparameter D0.1cc im Mittel auf die postoperativen Störungen der Urethra, auf die Inkontinenz bzw. das Harnverhalten der Patienten verhielt (Abbildung 7, 8).

Als wichtigstes Resultat konnten gezeigt werden, dass die Schwere der Ausprägung der radiogenen Beschwerden an der Urethra nicht in Korrelation mit der Höhe der Strahlenexposition der Brachytherapie steht.

In Abbildung 9 wird ein weiteres Ergebnis an Hand von in das Diagramm eingefügten Hilfsgraden veranschaulicht: Die Dosisapplikation an der Urethra unterliegt einer „Lernkurve“ der Therapeuten. Nach ca. 40 Patienten ist in der graphischen Darstellung eine Stabilisierung der Werte und somit eine gute Schonung der Urethra zu finden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit fließen direkt in die klinische Arbeit der Strahlentherapie ein. Bei der HDR-Bestrahlungsplanung der Prostata kann die bisherige Dosisbegrenzung der Urethra mit 10 Gy ein wenig großzügiger gesehen werden, wenn der Bestrahlungsplan dies notwendig machen sollte. Weitergehende Untersuchungen sollen folgen, um die Ergebnisse dieser Studie abzusichern und nach Möglichkeit eine Korrelation zwischen radiogener Spätfolgen an der Urethra und weiteren Parametern zu eruieren.

6. Literaturverzeichnis

1. IARC. **Population Fact Sheets, World. GLOBOCAN 2012.** [Online] 2014. [Zitat vom: 10. Juni 2014.] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
2. Robert Koch Institut. **Zentrum für Krebsregisterdaten.** [Online] 13. Dezember 2013. [Zitat vom: 09. Juli 2014.] http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Prostatakrebs/prostatakrebs_node.html.
3. IARC. **Population Fact Sheets, United States of America. GLOBOCAN 2012.** [Online] 2014. [Zitat vom: 13. Juli 2014.] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
4. Arnold, G., Beier, H.M. und Herrmann, M. *Anatomie: Zytologie, Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie des Menschen.* Berlin, Heidelberg, New York, Barcelona, Hongkong, London, Mailand, Paris, Singapur, Tokio, 8. Aufl. : Springer-Verlag GmbH, 1999. ISBN 3540658246.
5. Bertermann, Hagen. *Transrektale Sonographie von Prostata und Samenblasen.* s.l. : Hüthig Jehle Rehm, 1999.
6. McLaughlin, P.W., et al. **Functional anatomy of the prostate: Implications for treatment planning.** *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 63, 2005, Bd. 2, 479-91.
7. Hankey, B.F., et al. **Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-- part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates.** *J Natl Cancer Inst.* 1999, Bd. 91, 12; 1017-24.
8. Jemal, A., et al. **Cancer Statistics, 2008.** *CA Cancer J Clin* 2008, 2008, 58; 71-96.
9. Galalae, R. *Qualitätssicherungsmaßnahmen zur Verringerung der therapiebedingten Toxizität bei der HDR-Brachy- und Teletherapie des Prostatakarzinoms.* Kiel : s.n., 1999. Med. Diss.
10. Gasser, T.C., et al. **Radikale Prostatektomie: Welcher Zugang für welchen Patienten?** *Dtsch Arztebl.* 2004, Bd. 101, 28-29.
11. Wirth, M., et al. <http://www.urologenportal.de>. [Online] Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V., September 2012. [Zitat vom: 09. Juli 2014.] http://www.urologenportal.de/fileadmin/MDB/PDF/S3_LL_PCAS3_PCa_Aktualisierung_2011_110912f.pdf.

12. Galalae R., Martinez A., Mate T., Mitchell C., Edmundson G., Nuernberg N., Eulau S., Gustafson G., Gribble M. Kovács G. **Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer.** *Int J Radiation Oncology Biol. Phys.* 2004, 58; 1048-55.
13. Stübinger, S.H., et al. **Brachytherapie des Prostatakarzinoms.** *Der Urologe A.* 2008, Bd. 47, 3; 284-90.
14. Barkati, M., et al. **High-Dose-Rate Brachytherapy as Monotherapy for Favorable-Risk Prostate Cancer: A Phase II Trial.** *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 2011.
15. Kovacs, G., Melchert, C. und Sommerauer, M. und Walden O. **Intensity modulated high-dose-rate brachytherapy boost complementary to external beam radiation for intermediate- and high-risk localized prostate cancer patients--how we do it in Lübeck/Germany.** *Brachytherapy.* 2007, Bd. 6, 2; 142-48.
16. Grimm, P., et al. **Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostata cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostata Cancer Study Group.** *BJU Int.* 2012, Bd. 109 Suppl 1, 22-29.
17. Galalae, R. *Perkutan-interstitielle Strahlentherapie nach der Kieler Methode bei lokalisierten Prostatakarzinom – Langzeitergebnisse und Untersuchungen zur Lebensqualität.* Kiel : s.n., 2004. Habilitationsschrift.
18. Arrouda, F., et al. **Radical prostatectomy with bladder neck preservation: surgical margins and urinary continence.** *Prog. Urol.* 2008, Bd. 18, 5; 304-10.
19. Galalae, R., et al. **Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic lymphatics and local dose eskalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced Prostate cancer.** *Int J Radiation Oncology Biol Phys.* 52, 2002, Bd. 1, 81-90.
20. Duchesne, GM., et al. **Patterns of toxicity following high-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: Mature prospective phase I/II results.** *Radiotherapy an Oncology.* 2007, Bd. 84, 128-134.
21. Yamada, Y., et al. **American Brachytherapy Society consensus guidelines for high-dose-rate prostate brachytherapy.** *Brachytherapy.* 2012, Bd. 11, 20-32.
22. Weiß, Dr. med. Hubert E. www.prostata.de. *Takeda Pharma GmbH.* [Online] 27. Oktober 2012. [Zitat vom: 13. Juli 2014.] http://www.prostata.de/lx_gleason.html.
23. Statistische Bundesamt, Zweigstelle Bonn. **Das Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. TNM-System.** [Online] Robotron Datenbank- Software

- GmbH, 28. November 2012. [Zitat vom: 13. Juli 2014.] http://www.gbe-bund.de/glossar/TNM_System.html#top.
24. Heidenreich, A.; Bellmunt, J.; Bolla, M.; Joniau, S.; van der Kwast, T.H.; Mason, M.D.; Matveev, V.; Mottet, N.; Schmid, H.-P.; Wiegel, T.; Zattoni, F. *Uroweb. Guidelines on prostate cancer*. [Online] European Association of Urology, März 2011. [Zitat vom: 01. Mai 2014.] <http://www.uroweb.org/gls/pockets/english/07%20Prostate%20Cancer.pdf>.
25. RTOG. RTOG/EORTC Late Radiation Morbidity Scoring Schema. *RTOG - Radiation Therapy Oncology Group*. [Online] RTOG, 2014. [Zitat vom: 20. Mai 2014.] <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>.
26. CTEP. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE). *Cancer Therapy Evaluation Program, Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0*. [Online] 9. August 2006. [Zitat vom: 20. Mai 2014.] http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
27. Weiß, Christel. *Basiswissen Medizinische Statistik, 5. Auflage*. s.l. : Springer-Verlag, 2010. ISBN 3642113362.
28. Pal, R.P., et al. Prostatic length predicts functional outcomes after iodine-125. *Brachytherapy*. 2, 2011, Bd. 10, 107-116.
29. Keyes, M., et al. Predictive factors for acute and late urinary toxicity after permanent prostate brachytherapy: long-term outcome in 712 consecutive patients. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 73, 2009, Bd. 4, 1023-32.
30. Deger, S., et al. High Dose Rate(HDR) Brachytherapy with Conformal Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer. *European Urology*. 2005, Bd. 47, 441-448.
31. Konishi, K., et al. Correlation between dosimetric parameters an late rectal und urinary toxicities in patients treated with high-dose-rate brachytherapy used as monotherapy for prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 75, 2009, Bd. 4, 1003-7.
32. van Gellekom, MPR., et al. Quality of life of patients after permanent prostate brachytherapy in relation to dosimetry. *Int J Radiation Oncology Biol Phys*. 63, 2005, Bd. 3, 772-780.
33. Kirisits, C., et al. Accuracy of volume and DVH parameters determined with different brachytherapy treatment planning systems. *Radiotherapy and Oncology*. 2007, Bd. 84, 3; 290-97.

- 34. Salembier, C., et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2007, Bd. 83, 3-10.**
- 35. Kirisits C, Goldner G, Berger D, Georg D, Pötter R. Critical discussion of different dose-volume parameters for rectum and urethra in prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2009, Bd. 8, 4; 353-60.**
- 36. Kovács, G., et al. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2005, 74; 137-148.**
- 37. Hoskin, P.J., et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: an update. *Radiotherapy an Oncology.* 3, 2013, 325-32.**

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Siebert für die Vergabe des Themas und die kontinuierliche Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit. Ohne seine stets freundliche Unterstützung in allen praktischen und wissenschaftlichen Fragen wäre eine Fertigstellung nicht vorstellbar gewesen.

Ebenfalls möchte ich Herrn PD Dr. Galalae danken, der maßgeblich an der Findung des Themas und der Auswahl der Patientendaten beteiligt war. Seiner Doktorandin Frau Brüske danke ich, da sie mir die durch sie erhobenen Daten zur Toxizität zur Verfügung stellte.

Prof. Dr. Dr. Kimmig danke ich für die Möglichkeit des Arbeitens in den Räumlichkeiten der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel und die Bereitstellung der Patientenunterlagen seiner Klinik.

Bedanken möchte ich mich bei Robert Munde, der mir unermüdlich bei kleinen und großen PC-Problemen, der Erstellung der Graphiken und Änderungen von Formatierungen zur Seite stand.

Abschließend bedanke ich mich bei meinen Eltern Agnes und Dieter Broksch und bei meinem Mann Florian Broksch für ihre allgemeine Unterstützung.

8. Curriculum Vitae

Name: Rebecca Anna Eugenie Broksch
Geboren: 15. September 1980 in Köln
Staatsangehörigkeit: Deutsch

Ausbildung

- 01/2012 – 04/2013 Bearbeitung der vorliegenden Doktorarbeit unter der Leitung von PD Dr. Frank-André Siebert an der Klinik für Strahlentherapie des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
- 02/2013 – 03/2013 Teilnahme „Einsatz- und Ausbildungsverband 2013“, Fregatte Emden
- seit 10/2012 Truppenzahnärztin am Standort Schwanewede
- 01/2010 – 03/2010 Teilnahme „ATALANTA“, Fregatte Emden
- 11/2008 – 02/2009 Teilnahme „Operation Enduring Freedom“, Fregatte Mecklenburg-Vorpommern
- 04/2008 – 06/2008 Teilnahme am Einsatzverband „Standing NATO Maritime Group 1“, Fregatte Lübeck
- 07/2006 -10/2012 Truppenzahnärztin im Marinestützpunkt Eckernförde
- 04/2001 - 07/2006 Studium der Zahnmedizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel,
17. Juli 2006: Approbation als Zahnärztin
- 07/2000 Eintritt in die Bundeswehr als Zeitsoldat
- 1991 - 2000 Franken-Gymnasium Zülpich; Abitur
- 1987 - 1991 Gemeinschaftsgrundschule Vettweiß, NRW