

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

UNTERSUCHUNG ZUM MIGRATIONSVERHALTEN
VON ZWEI VERSCHIEDENEN SEEDMODELLEN BEI
DER PERMANENTEN LOW-DOSE -RATE-THERAPIE
DES PROSTATAKARZINOMS

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

vorgelegt von
ALEXANDRA ARNDT
aus Oranienburg
Kiel 2015

1. Berichterstatter: PD. Dr. rer. nat. F.-A. Siebert

2. Berichterstatter: PD. Dr. rer. nat. M. Zuhayra

Tag der mündlichen Prüfung: 31.03.2015

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 16.02.2015

gez.: PD. Dr. med. K. Dellas

(Vorsitzender der Prüfungskommission)

Verzeichnis der Abkürzungen

- cc Kubikzentimeter (Zentimeter hoch 3) ist eine Einheit für das Volumen. Ein Kubikzentimeter entspricht dem Volumen eines Würfels mit der Kantenlänge von einem Zentimeter.
- CT Computertomografie ist ein bildgebendes Verfahren in der Radiologie, in der mithilfe einer Vielzahl aufgenommener Röntgenbilder Schnittbilder erzeugt werden können, die es zum Beispiel ermöglichen, die genaue Lage der Seeds im umliegenden Gewebe zu identifizieren.
- EBRT „External beam radiation therapy“. Externe Strahlentherapie.
- Gleason Der Gleason Score beschreibt die Histologie der häufigsten und der zweithäufigsten Zellpopulation eines Prostatakarzinoms. Je entdifferenzierter diese ist, desto höher der vergebene Score (max. 5 Punkte). Aus den beiden Scores wird die Gleasonsumme gebildet, die die Histologie bewertet.
- HDR „High-dose-rate“-Verfahren. Brachytherapie-Verfahren, das mit Hilfe von Afterloadern appliziert wird. Hierbei wird ein aktiver Strahler (oft Ir-192) ferngesteuert temporär in Applikatoren eingeführt und nach Abgabe der gewünschten Strahlung ins Gewebe wieder entfernt.
- HDRBT „High-dose-rate-Brachytherapie“.
- LDR „Low-dose-rate“, Nutzung von Strahlern mit niedriger Dosisleistung, z. B. bei Implantation von radioaktiv strahlenden Seeds in die Prostata. Die Seeds werden nicht entfernt und verbleiben im Patienten.

- MATLAB MATrix LABoratory, ein Software-Plattform zur Bearbeitung mathematischer Fragestellungen. Firma: MathWorks.
- PSA Prostata spezifisches Antigen: Eiweiß, das in der Prostata gebildet wird und im Blutserum messbar ist. Es tritt beim Untergang der Zellen aus und ist somit ein Indikator für ein krankhaftes Geschehen. Es wird in der Medizin als Indikator für eine Erkrankung der Prostata genutzt.
- SPSS® Ein Computerprogramm der Firma IBM®, dass in unserer Arbeit für die Erfassung der Statistik genutzt wurde, in diesem Fall SPSS® 21.
- TNM Die TNM-Klassifikation dient der Stadieneinteilung von malignen Tumoren. T = Ausdehnung des Tumors, N = Lymphknotenbefall, M = Vorhandensein von Metastasen.
- TRUS Transrektaler Ultraschall; er dient z.B. der Größenabschätzung der Prostata in Routineuntersuchungen und der Planung der Seedimplantation.
- UKSH Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, zu dem die Klinik für Strahlentherapie, Campus Kiel, gehört.

Verzeichnis des medizinischen Vokabulars

Ätiopathogenese	Bezeichnet in der Medizin die Entstehung, den Ursprung einer Krankheit.
Follow up	Beschreibt den weiteren Werdegang der Patienten in gesundheitlicher Hinsicht und die eventuelle Veränderung des Zustandes nach Beendigung einer Therapie.
Gray	Ein Gray entspricht 1 Joule pro Kilogramm, sie gibt die durch ionisierte Strahlung freigegebene Energiedosis an und beschreibt die pro Masse aufgenommene Energie.
Karzinom	Beschreibt eine Krebserkrankung durch bösartige Veränderungen von Zellen in der Haut oder Schleimhaut.
Kohorte	Gruppe der Bevölkerung, die sich durch ein gemeinsames längerfristig prägendes Startereignis definiert. In dieser Arbeit zum einen die Patienten mit den IsoSeedS17®-Implantaten und zum anderen die Gruppe mit den AnchorSeed®- Implantaten.
Prävalenz	Beschreibt die zu einem Zeitpunkt an einer bestimmten Erkrankung erkrankten Personen.
Prostata	In der Medizin die Fachterminologie für die Vorsteherdrüse.
Rektum	In der Medizin die Fachterminologie für den Mastdarm, das Endstück des Dickdarms.
Urethra	In der Medizin die Fachterminologie für den Harnleiter.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Einführung in das Prostatakarzinom.....	3
1.1 Definition.....	3
1.2 Ätiopathogenese	3
1.3 Verlauf und Diagnostik	3
1.4 Therapie	4
1.5 Brachytherapie.....	5
1.6 Fragestellung	9
2. Methoden	10
2.1 Seedtypen.....	10
2.2 Versuchsaufbau	12
2.3 Auswertung.....	17
3. Ergebnisse.....	29
3.1 Migration und Anzahl migrierter Seeds der IsoSeedS17®-Implantate $\geq 0,5$ cm.....	29
3.1.1 Migration und Anzahl migrierter Seeds der IsoSeedS17®-Implantate ≥ 1 cm.....	30
3.2 Migration und Anzahl migrierter Seeds der AnchorSeed®- Implantaten $\geq 0,5$ cm..	32
3.2.1 Migration und Anzahl migrierter Seeds der AnchorSeed®- Implantate ≥ 1 cm....	33
3.3 Anzahl migrierter Seeds pro Patient $\geq 0,5$ cm.....	35
3.3.1 Anzahl migrierter Seeds pro Patient ≥ 1 cm.....	35
3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus 3.1 bis 3.3.1.....	36
3.5 Seeds-Migrationsrichtung $\geq 0,5$ cm.....	37
3.5.1 Seeds-Migrationsrichtung ≥ 1 cm.....	39
3.6 Entfernung der migrierten Seeds zur vorgesehenen Positionierung.....	40
3.7 Zeitabhängigkeit der Seed-Migration in den einzelnen CT-Datensätzen $\geq 0,5$ cm...	42
3.7.1 Seeds-Migrationsunterschiede in den einzelnen Computertomografiebildern ≥ 1 cm	43
3.8 Dosimetrie	44
4. Diskussion	49
4.1 Seeds-Migrationsrate $\geq 0,5$ cm vom IsoSeedS17®- und AnchorSeed®-Typ im Vergleich	49
4.1.1 Seeds-Migrationsrate ≥ 1 cm vom IsoSeedS17®- und AnchorSeed®-Typ im Vergleich	50
4.2 Richtung der migrierten Seeds $\geq 0,5$ cm	50
4.2.1 Richtung der migrierten Seeds ≥ 1 cm	51

4.3 Entfernung der migrierten Seeds zur vorgesehenen Positionierung.....	51
4.4 Seeds-Migrationsunterschiede im zeitlichen Vergleich zwischen den einzelnen Computertomografiebildern	52
4.5 Auswirkung der Seed-Migration auf die Dosis und somit den Therapieerfolg	53
4.6 Auswirkungen der Seed-Migration für den Patienten	55
5. Zusammenfassung	56
6. Literaturverzeichnis	58
7. Anhang.....	62
7.1 Fußnotenerklärung zu Abb. 14	62
7.2 Poster	63
8. Danksagung	64
9. Lebenslauf	65

1. Einleitung und Einführung in das Prostatakarzinom

1.1 Definition

Das Prostatakarzinom ist mit 67.700 Neuerkrankungen pro Jahr die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Deutschland und die dritthäufigste Krebstodesursache. Die Erkrankung verzeichnete in den letzten Jahren eine steigende Prävalenz, was vermutlich eher der verbesserten Diagnostik mittels Prostata-spezifischen-Antigen- (PSA) Bestimmung und Routinekrebsvorsorgen zu verdanken ist als einem realen Anstieg der Krankheitszahlen. Dank der frühzeitigen Erkennung und der vielfältigen Therapieoptionen liegt die 5-Jahres-Überlebensrate derzeit bei 92% (Gemeinsame Mitteilung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft des epidemiologischen Krebsregisters in Deutschland e.V.).

1.2 Ätiopathogenese

Die Ursache für die Entstehung eines Prostatakarzinoms ist bis heute nicht endgültig geklärt. Als bedeutendster Risikofaktor ist das höhere Alter des Mannes zu vermerken, was einen Erkrankungshöhepunkt zwischen 50 und 69 Jahren erklärt. Heute weiß man, dass auch Testosteron als männliches Sexualhormon in einer Vielzahl der betroffenen Fälle vermehrt produziert wird oder aktiver ist. Auch erbliche Faktoren wurden beschrieben, sowie der Einfluss von Umweltfaktoren und Ernährung, wobei hier eine ballaststoffarme und fettreiche als Risikofaktor gilt (Kraywinkel et al., 2006). Ethnografische Faktoren scheinen ebenfalls eine Rolle zu spielen, so wurde beschrieben, dass erkrankte Personen unter 70 Lebensjahren mit einer schwarzen Hautfarbe eine schlechtere Überlebenswahrscheinlichkeit haben als weiße - unabhängig vom Erkrankungsstadium (Pienta et al., 1995, Gaines et al., 2014).

1.3 Verlauf und Diagnostik

Erste Anzeichen sind der vermehrte Anstieg des PSA-Wertes, eine Glykoprotein-Serin-Protease, die ausschließlich in der Prostata gebildet wird. Es wird in die Seminalflüssigkeit sezerniert, wo seine Hauptaufgabe die Verflüssigung des seminalen Koagulums nach der Ejakulation ist. Ein erhöhter Laborwert weist auf eine Erkrankung des Organs hin wobei

vorerst nicht zwischen einer Entzündung oder einer gutartigen beziehungsweise bösartigen Veränderung unterschieden werden kann. Als kritischer Grenzwert für den Gesamt-PSA wurden 4 ng/ml festgelegt.

Ein vergrößerter oder derbe auffälliger digital rektaler Tastbefund der normalerweise 20-25cc großen Drüse sowie eine veränderte Bildgebung via rektaler Ultraschalldarstellung der Prostata kann ebenfalls wegweisend sein. Erste Symptome wie Harnverhalt oder Knochenschmerzen infolge von Metastasen, treten allerdings häufig erst im fortgeschrittenen Stadium auf.

Bei einem Verdacht auf ein bösartiges Vorgehen wird in der Regel eine ultraschallgesteuerte Feinnadelbiopsie durchgeführt, um mögliche bösartige Zellen zu detektieren. Dies ist der Fall, wenn der digital-rektale Befund auffällig und/ oder der PSA-Wert erhöht ist und/ oder der transrektale Ultraschall einen auffälligen Bereich in der Prostata anzeigt. Sollte der Biopsiebefund positiv sein, so werden die umliegenden Lymphknoten auf Befall untersucht (Kraywinkel et al., 2006, Staník et al. 2014). Ein negativer Befund schließt hingegen eine Krebserkrankung nicht aus, da bei einer Biopsie nur ein Bruchteil des Gewebes untersucht wird. Vielmehr sollte nach 6 Monaten eine erneute Biopsie durchgeführt werden.

Eine Magnetresonanztomografie oder Computertomografie kann Aufschluss über vergrößerte Lymphknoten ab einem Durchmesser von >3 mm geben, was jedoch noch kein Beweis für Malignität darstellt. Jedoch sollte bei einem solchen Befund, gerade wenn mehrere Lymphknoten vergrößert sind, eine gezielte Diagnostik durchgeführt werden.

Seit 1971 wird in Deutschland allen über 45 Jahre alten Männern ein Programm zur Krebsfrüherkennung angeboten, das eine detaillierte Anamnese im urologischen Bereich und eine digital-rektale Untersuchung umfasst.

1.4 Therapie

Die Auswahl der Therapie hängt vom Alter des Patienten, dem Erkrankungsstadium und angestrebtem Behandlungsziel ab. Eine vorerst konservative Behandlungsmethode stellt die aktive Beobachtung „Watchful waiting“ bei kleinen, langsam wachsenden Veränderungen dar, bei denen der Arzt regelmäßig den PSA-Wert im Blut misst, die Prostata tastet und Gewebeproben entnimmt. Erst bei Voranschreiten des Tumors wird eine Organ verkleinernde oder beseitigende Therapie veranlasst. Die Hormonentzugstherapie

kann bei testosteronabhängigen Tumoren zu einer Regression des Wachstums führen, nicht jedoch zu einer Heilung. Bei testosteronunabhängigen Varianten hingegen kann die Chemotherapie eine geeignete Behandlungsvariante darstellen. Ein radikales Vorgehen bildet die totale Prostatektomie ab, bei der das Organ im Ganzen entfernt wird, während bei der partiellen Variante versucht wird nur das kranke Gewebe mit einem Sicherheitsabstand zum Gesunden zu entfernen (Weiland et al., 2012).

1.5 Brachytherapie

Ein weiteres alternatives Behandlungsverfahren stellt die Radiotherapie dar. Dieses ist besonders geeignet für Patienten mit lokal begrenzten, langsam voranschreitenden Tumoren (Park, 2012). Eine neuere Variante ist die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) bei der eine gezielte Begrenzung des zu bestrahlenden Gewebes durch eine Feldeinteilung möglich ist und die Strahlenintensität im jeweiligen Feld moduliert werden kann. Einen noch höheren Modulierungsbereich und eine kürzere Applikationszeit bietet die Weiterentwicklung des IMRT, die Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy (VMAT). Der Tragarm des Bestrahlungsgerätes rotiert während der Therapie um den Patienten und kann dabei die Feldform, die Gantrygeschwindigkeit, den Kollimatorwinkel sowie die Dosisleistung variieren.

Für diese Arbeit von besonderer Bedeutung ist die Behandlung mittels Brachytherapie. Bei dieser wird zwischen einer interstitiellen Strahlentherapie im Afterloading-Verfahren und einer interstitiellen Strahlentherapie mit Permanentstrahler unterschieden. Bei der Brachytherapie im Afterloading-Verfahren werden in einem bestimmten Fraktionierungsschema Führungsnadeln unter rektal-endosonographischer Kontrolle mit Hilfe von Lochplatten, sogenannten Templates, eingeführt. Je nach Größe der Prostata und Stadium der Erkrankung werden bis zu 20 Hohladeln im Abstand von circa 1 cm gespickt. Die Implantsnadeln werden dann über Transferschläuche mit dem Afterloadinggerät verbunden, von wo aus der aktive Strahler (z.B. ¹⁹²Iridium) computergesteuert in die Hohladeln geleitet wird. Dort fährt er verschiedenen Positionen an, verbleibt kurz- entsprechend der zu applizierenden Dosis- um anschließend zum nächsten Haltepunkt zu fahren. Der Strahler wird nach jeder Sitzung wieder entfernt. Diese ambulante Methode wird als „high dose rate/ HDR“ bezeichnet und eignet sich in Kombination mit der externen Radiotherapie und einer eventuellen Hormontherapie auch,

wenn bereits eine Kapselüberschreitung des Tumors stattfand. Um einen maximalen Therapieerfolg für die einzelnen Patienten erzielen zu können, müssen die Indikationen eng gestellt und geprüft werden, ob der Patient in die Guidelines passt. Einige der Prüfkriterien sind der PSA-Wert, der Gleason-Score und das T-Stadium des jeweiligen Karzinoms. Fest steht bereits, dass die Hochdosis Brachytherapie in Kombination mit externer Bestrahlung (ERBT) hohe Erfolgsergebnisse liefert und bessere Ergebnisse als die ERBT allein zeigt (Hoskin et al., 2013).

In dieser Dissertation widmen wir uns der Strahlentherapie mit Permanentstrahlern. Dabei werden in die Prostata zwischen 20 und 80 Strahlenquellen, die wegen ihres Aussehens an Samenkörner erinnern und deshalb als „Seeds“ bezeichnet werden, unter 3D-Ultraschallsicht vom Damm her über Führungsnadeln dauerhaft implantiert. Diese kleinen aktiven Strahler in Stiftform verwenden zumeist die Gammastrahler Iod-125 oder Palladium-103, die durch die Strahlung Zellkerne und andere Zellproteine zerstören und somit eine Vermehrung der bösartigen Zellen verhindern sollen. Das hierbei oftmals verwendete Iod-125 besitzt eine Halbwertszeit von 59,4 Tagen und bestrahlt bis zu mehrere Monate das direkt umliegende Gewebe und somit den Tumor. In der Medizin wird diese Bestrahlungsart wegen der geringen Dosisleistung auch „low-dose rate/ LDR“ genannt. Da die gesamte Prostata mit der Verschreibungsdosis von 145 Gray bestrahlt werden und zugleich gesundes Gewebe bestmöglich geschont werden soll, ist eine genaue Planung der Lage der Seeds vor der Implantation erforderlich. Diese erfolgt über eine präoperative Schichtbilderaufnahme über einen transrektalen Ultraschall/ TRUS, mit dessen Hilfe die Bestrahlungsplanung erstellt werden kann (Moorrees et al., 2012). Die Permanentimplantation hat auch organisatorische Vorteile, da mit einem Eingriff und einem kurzen stationären Aufenthalt die gesamte Therapiedosis appliziert wird. Aufgrund der niedrigen Dosisleistung sollte dieses Verfahren jedoch auf Patienten mit langsam wachsenden, sicher auf die Prostata begrenzte und kleine Tumoren angewandt werden.

Es wurde in klinischen Studien gezeigt, dass die Brachytherapie der Chirurgie im Ergebnis nicht unterlegen ist. Patienten mit risikoarmen Prostatakrebs- jeweils am PSA-Wert gemessen- scheinen am besten von einer Brachytherapie zu profitieren. Patienten mit mittlerem Risiko erzielen von einer Brachytherapie mit externer Bestrahlung genauso einen hohen therapeutischen Gewinn wie von einer Brachytherapie allein und Patienten mit hohem Risiko erreichen das beste Outcome von einer Brachytherapie in Kombination

mit externer Bestrahlung, wie u. a. Grimm et al., 2012 zeigen konnten. Des Weiteren fallen die Operationsrisiken, wie sie bei der radikalen Prostatektomie beschrieben sind, weg. Generell sind die Nebenwirkungen der LDR Bestrahlungen als gering einzustufen. In den ersten Wochen nach der Implantation der Seeds kann es zu Irritationen der Blase kommen, gelegentlich wird auch das Auftreten von Inkontinenz beobachtet, die meist jedoch temporärer Natur ist. Eine Reizung des Enddarms ist ebenfalls möglich; das größte Problem stellt jedoch die Impotenz und die erektile Dysfunktion dar (Ferrer et al., 2013), hier ist der persönliche Leidensdruck des Patienten enorm.

In der Strahlentherapie im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, kommen verschiedene Seed-Typen zum Einsatz. Für die spezifische Fragestellung dieser Arbeit sind zwei Varianten von besonderem Interesse. Zum einen der ab 2006 eingesetzte S17-Seed® von Eckert und Ziegler GmbH BEBIG (Berlin, D). Dieser besitzt eine Titankapsel, die aktives Iod enthält und soll eine möglichst gute Röntgensichtbarkeit ermöglichen. Zum anderen gibt es den seit 2009 verwendete AnchorSeed® von der Firma BioCompatibles (Oxford, UK), der zusätzlich mit einer Polymerschicht umzogen ist und damit eine gute Verankerung im Gewebe erreichen soll. Unter Ultraschallsicht werden die einzelnen Seeds koordiniert streng innerhalb der Organkapsel abgelegt und sollen laut Hersteller aufgrund der speziellen Ummantelung weniger migrationsanfällig sein. Von einer Migration der Seeds wird ausgegangen, wenn sich die einzelnen Strahler um mehr als 0,5 oder mehr als 1cm von dem geplanten Implantationsort in der Prostata entfernen. Um eine exakte Lagekontrolle der Seeds nach der Implantation zu ermöglichen, werden von jedem Patienten Computertomografie (CT)-gestützte Nachplanungsdatensätze direkt nach der Implantation sowie nach weiteren vier Wochen aufgenommen.

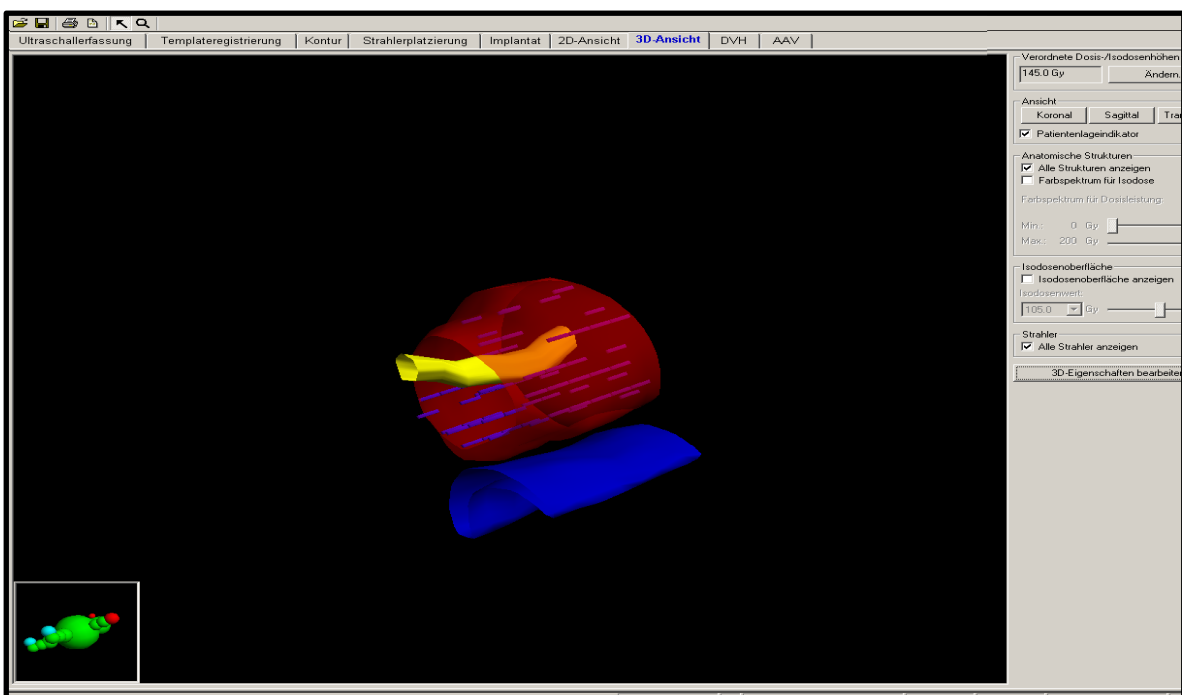
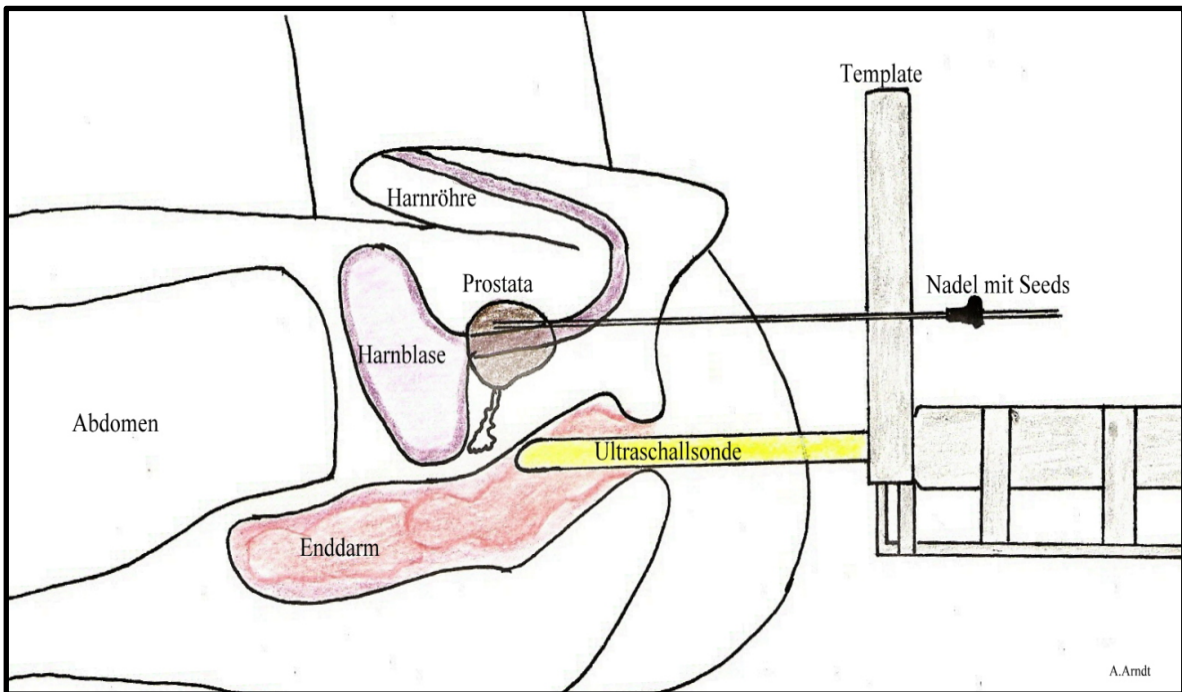


Abb. 1 Die obere Abbildung zeigt eine schematische Darstellung einer Seed-Implantation in die Prostata unter transrektaler Ultraschallsondensicht. [1] Die untere Abbildung gibt die computergesteuerte 3D-Planung der Seeds-Implantation mit Hilfe der transrektalen Ultraschallsondensicht wieder. Die Abbildung stellt das Volumen der Prostata (rot), der Harnröhre (gelb), sowie des Rektums (blau) dar. Die unten links gezeigte kleine grüne Figur zeigt dabei die Lage des Patienten und somit der gezeigten Prostata im Raum.

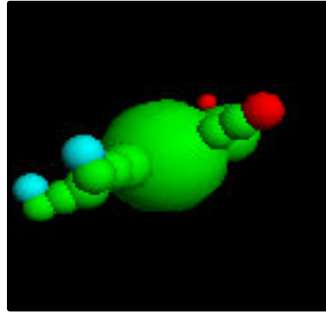


Abb. 2 [1] Vergrößerte Darstellung der Lage des Patienten im Raum. Die blauen Kugeln stellen die Füße dar, der rote rechte Hand, bzw. die Nase. Die Grafik soll der ungefähren Vorstellung der Lage der Prostata im Patienten bei CT-Datensatzaufnahme dienen und eine grobe Orientierungshilfe bieten.

1.6 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist es, das Migrationsverhalten der Seed-Modelle S17®- und AnchorSeed®-Typ zu untersuchen und miteinander zu vergleichen. Als Migrationsdefinition wurde hier eine Abwanderung der Strahler von $\geq 0,5$ cm, beziehungsweise ≥ 1 cm von der geplanten Geometrie gewählt. Hierzu werden CT-Nachplanungsdaten direkt nach der Seedimplantation und vier Wochen danach von implantierten Patienten (n insgesamt = 101, n S17® = 55, n Anchor® = 46) aus dem Jahre 2006 bis 2012 ausgewertet. Zusätzlich soll der Einfluss der Migration auf die Dosisverteilung analysiert werden.

Insbesondere wurden folgende konkrete Fragestellungen erörtert:

- Wie viele Seeds vom IsoSeed-® und AnchorSeed-Typ® migrieren bei der 55 und 46 großen Patientengruppe?
- Wie weit entfernen sich die einzelnen Seeds von ihrem Ursprungsort? Wie verändert sich die Häufigkeit der Migration, wenn man den Maßstab der Definition einmal bei $\geq 0,5$ cm und einmal bei einem ≥ 1 cm Entfernung zu geplanten Positionierung ansetzt? Ein besonderes Augenmerk wurde auf das kleinere Abstandsmaß ($\geq 0,5$ cm) gelegt, da die Seeds selbst nur einer Länge von 0,45 cm besitzen.

- Wie hoch ist die maximale Anzahl der pro Patient migrierten Seeds und weist sie eine Differenz zwischen den verschiedenen Implantattypen auf?
- In welche Richtung im Körper findet die Seedmigration vornehmlich statt?
- Beeinflusst der Zeitfaktor von vier Wochen die Migration der Seeds? Sind in den -CT-Daten direkt nach der Seedimplantation (CT1) weniger Seeds migriert als in den CT-Daten nach vier Wochen (CT2) oder bleibt die Anzahl konstant?
- Welchen Einfluss hat die Abwanderung der Seeds auf die Dosisverteilung der Patienten
- Inwieweit decken sich unsere Ergebnisse mit denen der Publikationen von Badwan et al., (2010) und Sarkar et al. (2013), die ebenfalls Seed-Migrationen untersucht haben?

2. Methoden

2.1 Seedtypen

Da die beiden Seed-Typen S17® und AnchorSeed-Typ® (ummantelt) in der Klinik für Strahlentherapie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein/ UKSH das gleiche aktive Isotop Iod-125 verwenden, sind sie in der Halbwertszeit (59,4 Tage), der Verschreibungsdosis (145 Gy), der Energie (27-35 keV) und verwendeten Aktivität (Kiel: 0,5 mCi pro Seed) identisch. Auch in den Abmessungen unterscheiden sich die beiden Typen nicht, sie weisen eine Länge von 0,45 cm und einen Durchmesser von 0,08 cm auf. Hinsichtlich der Erfolgsraten der Therapie gibt es von der Heilungsrate nach der Literatur ebenfalls keinen Unterschied (Herbert et al., 2011). Die einzige Differenz der Kohorten dieser Studie war die Verwendung der beschriebenen unterschiedlichen Seed-Typen. Die Implantationen fanden durch die gleichen erfahrenen Operateure mit Hilfe eines Mick-Applikators statt. Somit sind keine Unterschiede im Hinblick auf die Qualität der Operationen zu erwarten.

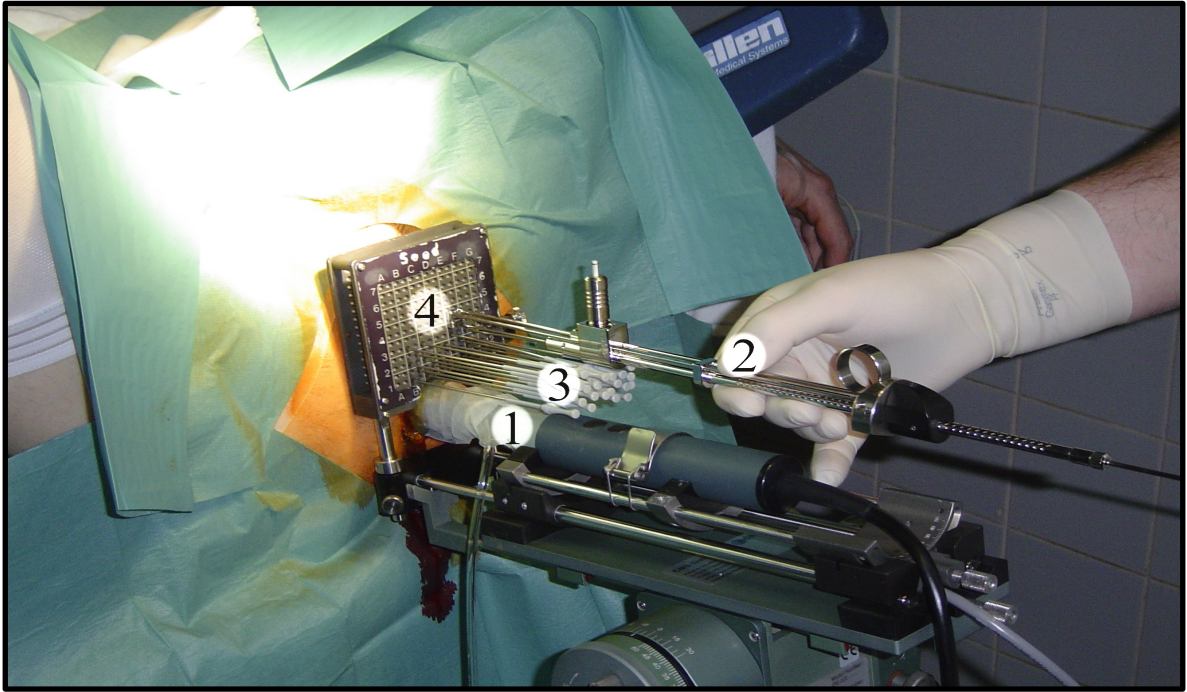


Abb. 3 [2] Darstellung der Seedimplantation mittels Mick-Applikators. Der Operateur führt unter transrektaler Ultraschallsicht (Nr. 1 im Bild) mithilfe des Mick-Applikators (Nr. 2) die Seeds über Führungsnadeln (Nr. 3) in ein Template (Nr. 4) ein. Dieses ermöglicht eine genaue Platzierung der Strahler in die Prostata des Patienten. Die genaue Lage der einzelnen Seeds wurde zuvor für jeden einzelnen Patienten individuell berechnet.

Hier eine tabellarische Darstellung der Typen und der jeweiligen Hersteller der Seeds. Sowie darunter folgend je ein Beispielbild eines solchen Strahlers.

Seed-Typ	Hersteller
IsoSeedS17®	Eckert & Ziegler, BEBIG GmbH, Robert-Rössle-Straße 10, 13125 Berlin, Deutschland
AnchorSeed®	Biocompatibles, Inc., 115 Hurley Road, Building 3, Oxford, CT 06478, England

Tab. 1 Übersicht über die in der Studie verwendeten Seedtypen

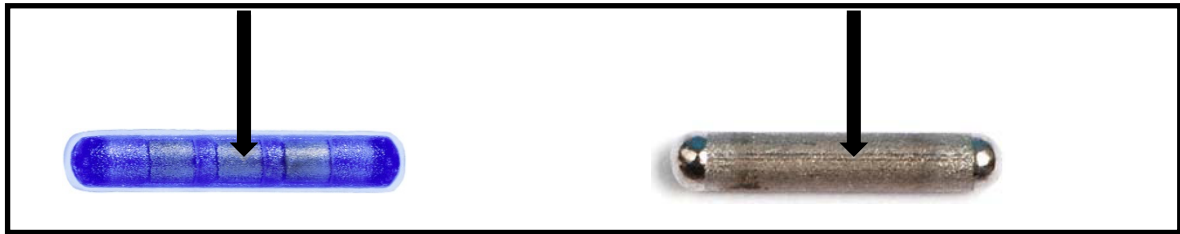


Abb. 4 links: [3] AnchorSeed®

rechts: [4] IsoSeedSI7®

Die Pfeile markieren die jeweiligen Mittelpunkte der Seeds, die in den späteren Rechnungen verwendet wurden, um eine genaue Lokalisation im Koordinatensystem zu ermöglichen.

2.2 Versuchsaufbau

Um gleich große Gruppen der jeweiligen Implantattypen zu haben, wurden aus den Jahren 2006-2012 die Patienten konsekutiv aus dem digitalen Archiv der Klinik für Strahlentherapie des UKSH herausgesucht. Voraussetzung für eine Auswahl war das Vorhandensein von zwei Kontroll-CT-Datensätzen; eines direkt nach der Implantation und eines ungefähr vier Wochen später. Diese wurden mit dem Bestrahlungsplanungsprogramm VariSeed® v8.0 (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA) eingelesen und, die in der Operation festgehaltene Anzahl der implantierten Seeds kontrolliert.

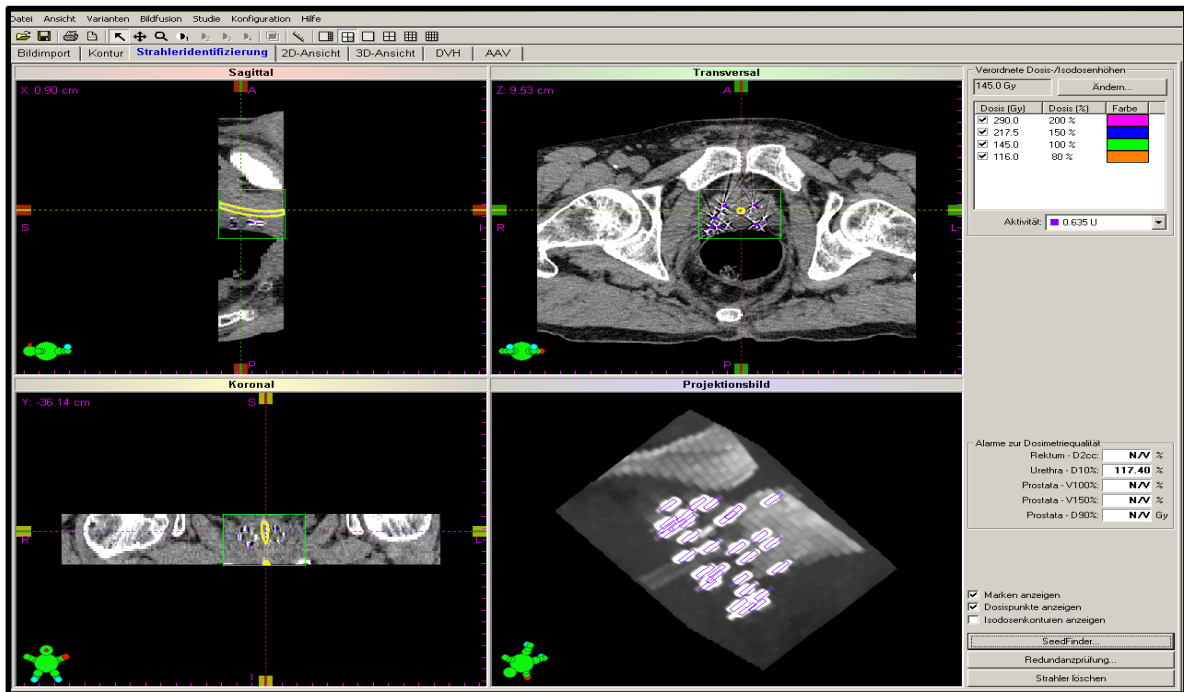


Abb. 5 [1] Beispielhafte CT-Darstellung der implantierten Seeds (Markierung in lila) in der Prostata. Die Harnröhre stellt sich gelb dar, Knochen erscheinen weiß im Bild. Die vier einzelnen Bilder zeigen verschiedene Darstellungen im Raum, die je grob nach der links unten im Bild eingeblendeten Figur auszumachen sind.

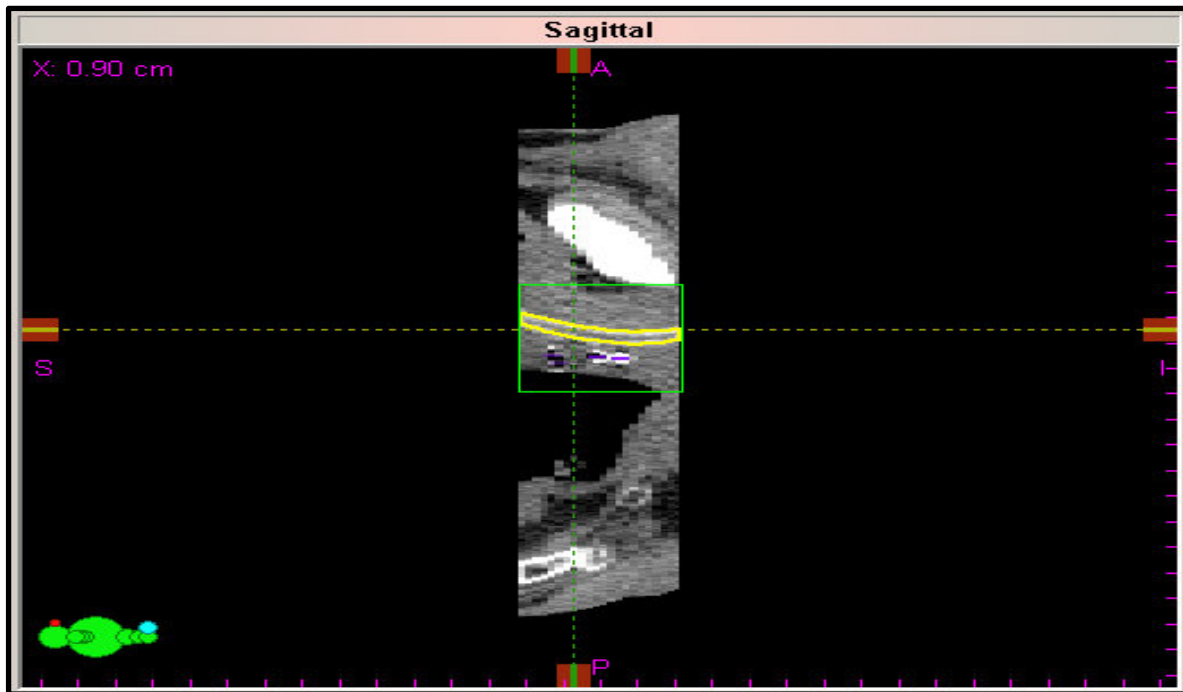


Abb. 6 [1] Bildausschnitt aus Abb. 4. Sagittale Darstellung der Prostata im Raum, die Urethra stellt sich gelb dar, die implantierten Seeds sind lila.



Abb. 7 [1] Bildausschnitt aus Abb. 4. Transversale Ansicht der Prostata im Raum, die Urethra stellt sich gelb dar, die implantierten Seeds sind lila dargestellt.

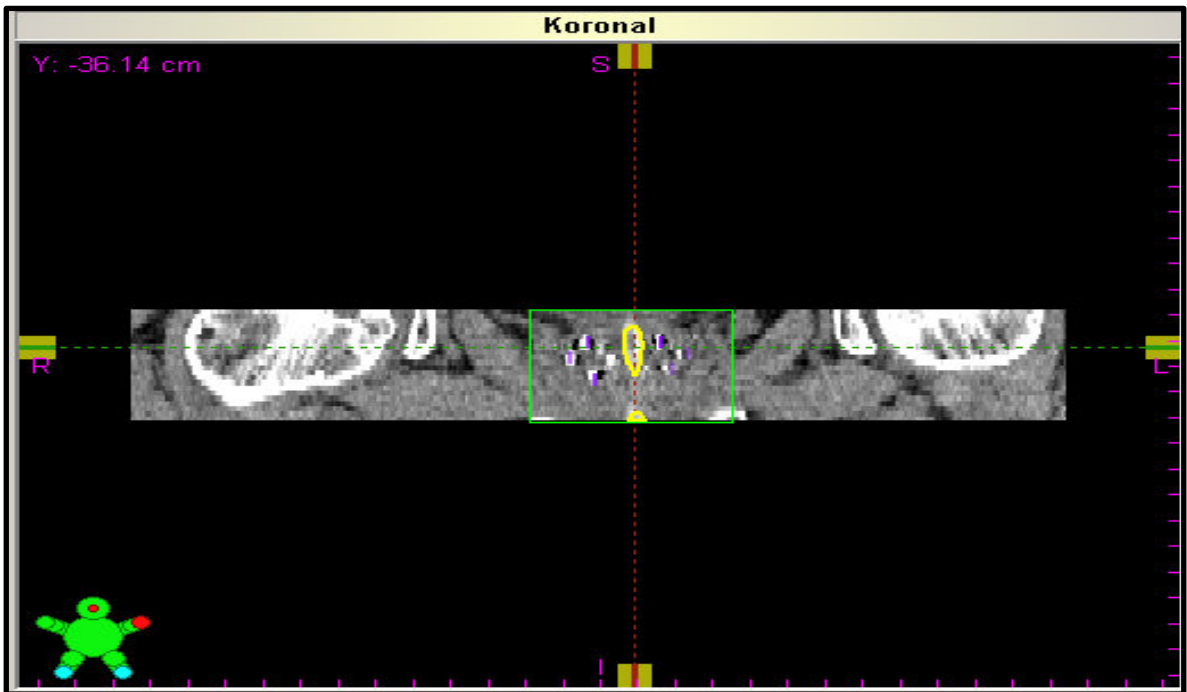


Abb. 8 [1] Bildausschnitt aus Abb. 4. Koronare Darstellung der Prostata im Raum, die Urethra stellt sich gelb dar, die implantierten Seeds sind lila umrandet.

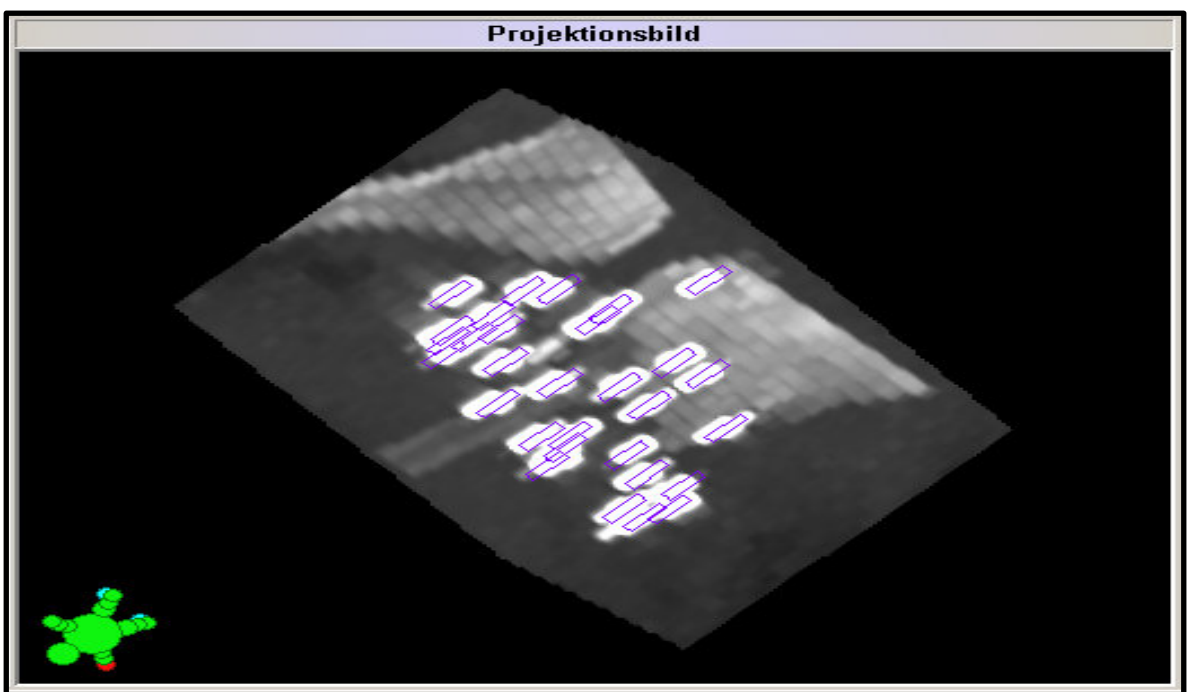


Abb. 9 [1] Bildausschnitt aus Abb. 4. Proektionsbild der Prostata im Raum, die implantierten Seeds sind lila umrandet.

Ziel der Kontrolle und korrekten digitalen Markierung der Seeds war es, die genaue Lage der Mittelpunkte der Seeds im dreidimensionalen Raum zu erfassen und als Koordinatenangaben (x,y,z) aus der Bestrahlungsplanungssoftware in das selbstentwickelte MATLAB-Skript zur weiteren Auswertung zu exportieren.

Um an dieser Stelle nochmal zu verdeutlichen, was in dieser Dissertation genau miteinander verglichen werden soll, zeigen die nächsten beiden Abbildungen die möglichen Szenarien nach der Seedimplantation. Entweder kommt es zu keiner Abwanderung (Migration) wie im CT-Beispiel Abbildung 10 und alle Strahler befinden sich genau dort, wo sie geplant wurden in der Prostata oder es kommt zu einer ungewollten Abwanderung eines Seeds außerhalb des Organes, wie in Bildbeispiel Abbildung 11 gezeigt ist. Wie oft, wie weit und wohin die Strahler wandern, und ob es Unterschiede zwischen den beiden Seedtypen gibt, ist Gegenstand dieser Arbeit.

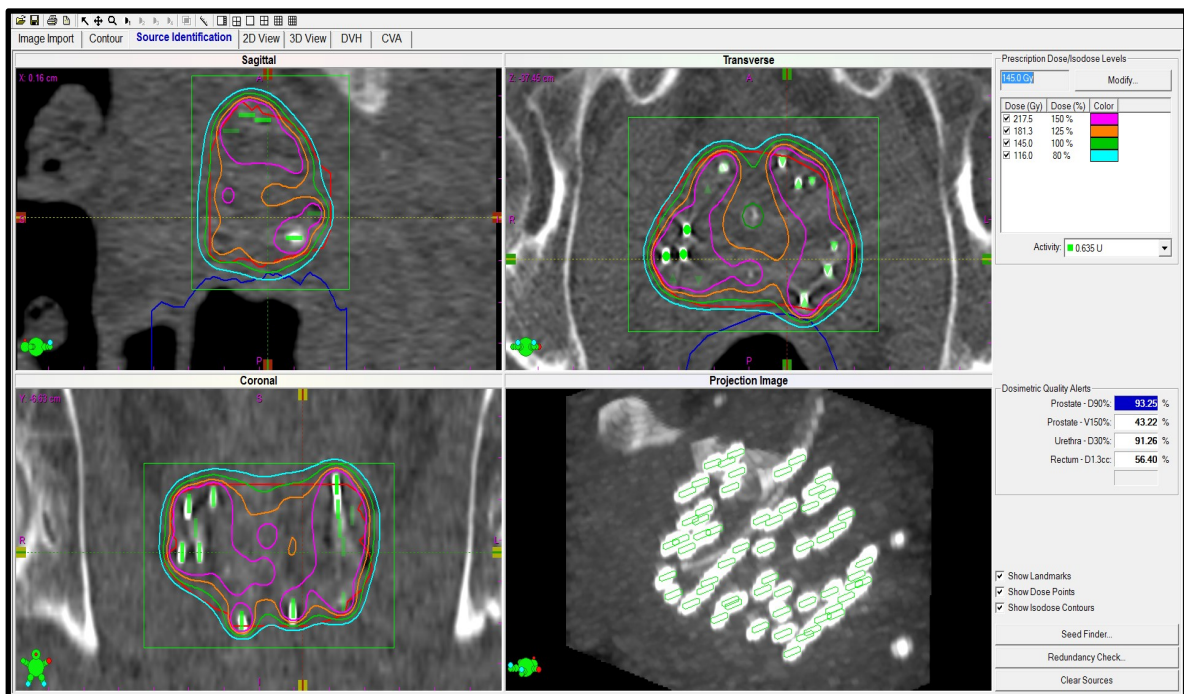


Abb. 10 [1] Beispiel eines CT-Datensatzes nach der Seedimplantation bei einem Patienten, der nicht von Abwanderungen betroffen ist. Hier befinden sich idealerweise alle Seeds innerhalb der Prostata.

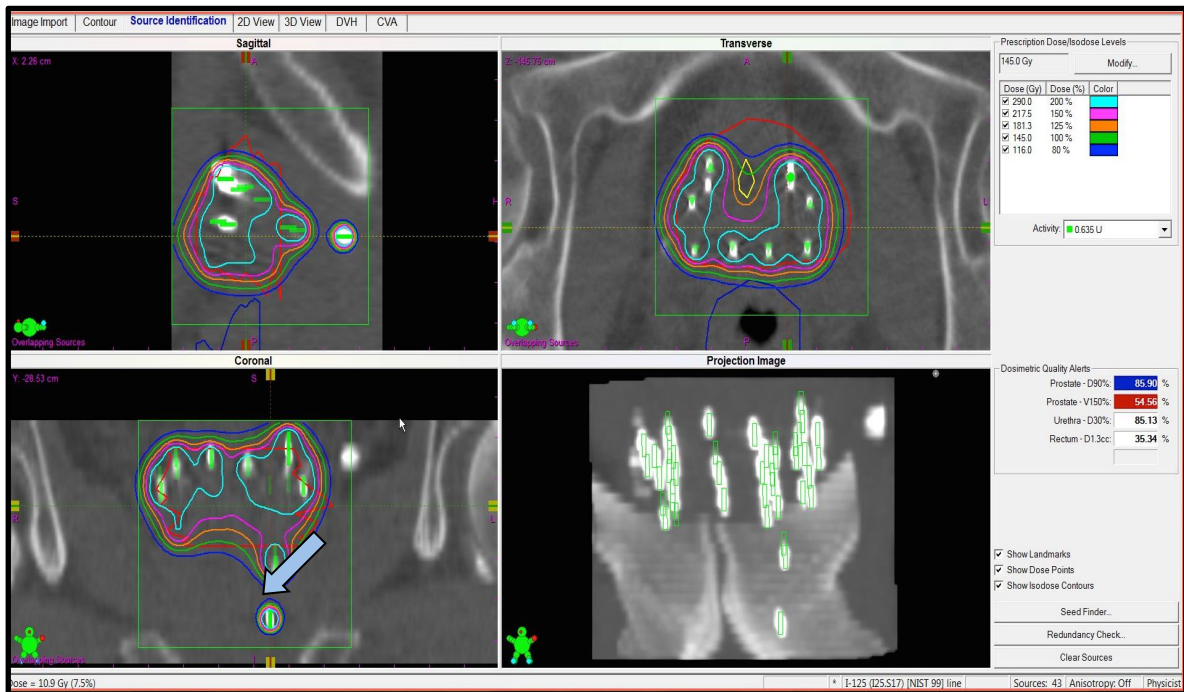


Abb. 11 [1] Beispiel eines CT-Datensatzes nach der Seedimplantation bei einem Patienten, bei dem eine Seed-Abwanderungen stattgefunden hat. Hier befindet sich wenigstens ein Seed (siehe blauer Pfeil) außerhalb der Prostata. Derartige Abwanderungen werden im Folgenden genau gemessen und ausgewertet.

2.3 Auswertung

Um die Lage der Seeds zueinander vergleichbar zu machen und eventuelle Migrationen zu erkennen und zu berechnen, war es nötig, hierfür ein Software-Programm („ProxiSeed“) zu schreiben. Dabei nutzten mein Doktorvater und ich MATrix LABoratory/ MATLAB.

```

Editor - W:\oncosrv\dateien\treat\WATLAB\ProxiSeed_3aArndt.m
EDITOR PUBLISH VIEW
New Open Save Compare Print Insert Comment Indent Go To Find Breakpoints Run Run and Time Run and Advance Run Section Advance
FILE EDIT NAVIGATE BREAKPOINTS RUN
ProxiSeed_3aArndt.m
1 function ProxiSeed
2
3
4 global pl_h pathname P_1 myx myy myz e1 e2 e3;
5
6 P_1 = [];
7
8
9 % Methode zwei (Variable B => zwei)
10 % Per assignin
11 assignin('base','my_x',myx);
12 assignin('base','my_y',myy);
13 assignin('base','my_z',myz);
14
15
16
17 %pathname = '\\oncosrv\dateien\siebert\Daten\Dokumente\Dissertationen\Arndt';
18 pathname = 'C:\Dokumente und Einstellungen\treat\Desktop\Arndt';
19
20
21
22 % Erstellen des Fensters
23 fig_h = figure('Color',[0.8 0.8 0.8], ...
24 'Position',[20 40 900 650], ...-29.890000 0.670000 143.930000
25 'Tag','Fig1');
26
27 % Button 1
28 uicontrol('style','pushbutton', ...
29 'Parent',fig_h, ...
30 'Callback',@import_Callback, ...
31 'Position',[20 590 120 610], ...
32 'String','import records', ...
33 'ForegroundColor','b', ...
34 'Tag','PushButton1');
35
36
37 % Button 2
38 uicontrol('style','pushbutton', ...
39 'Parent',fig_h, ...
40 'Callback',@gravity_Callback, ...

```

Abb.12 [6] Ausschnitt aus dem selbstentwickelten MATLAB-Skript „ProxiSeed“.

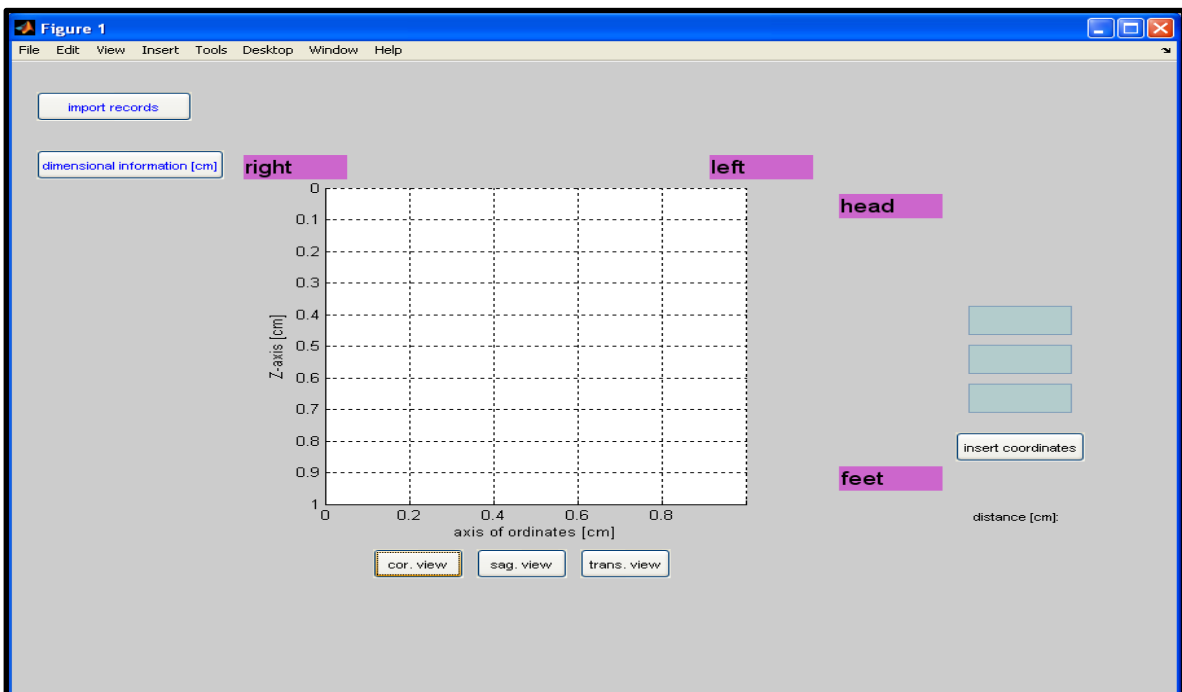


Abb. 13 [6] Ausschnitt aus der grafischen Benutzeroberfläche von „ProxiSeed“ im Koordinatensystem ohne importierte Seeds.

Nach dem Import der vorher aus VariSeed® exportierten (x,y,z)-Koordinaten der einzelnen Seeds, war es nun möglich, diese geometrisch im Koordinatensystem zueinander darzustellen. Somit gelang eine räumliche Visualisierung der Seedpositionierung des jeweiligen Patienten. Die in Matlab dargestellten Punkte entsprechen dabei jeweils den Mittelpunkten der Strahler. Im Idealfall ist die Seedanordnung deckungsgleich mit der vorher stattgefundenen präoperativen Planung via transrektalen Ultraschall. Die „wolkenförmige“ Form der 3D-Seedverteilung ergibt sich dadurch, dass die Strahler mit einem zuvor berechneten Abstand zueinander implantiert werden, um eine bestmögliche Bestrahlung des veränderten Gewebes mit der entsprechenden Strahlenwirkung zu gewährleisten, wobei gesundes Gewebe möglichst geschont werden soll. Außerdem läuft die Harnröhre anatomisch gesehen durch die Prostata und wird möglichst nicht mit Seeds gespickt. Das Matlab-Programm wurde so geschrieben, dass eine Darstellung der Seeds je in koronarer (Frontalebene, als würde man von oben auf die Prostata hineinblicken), sagittaler (parallel zur Medianebene, als würde man von der Seite in die Prostata hineinblicken) und transversaler Sichtweise (senkrecht zur Medianebene, als würde man von vorne auf die Prostata schauen) möglich ist. Dies gewährleistet eine gute Anschauung der Strahler in verschiedenen Ebenen des Raumes und somit eine gezielte Selektion der migrierten Seeds zur ursprünglich geplanten Geometrie. Die Entfernungsangaben wurden in der Einheit Zentimeter berechnet. Das Programm ist ebenfalls in der Lage anzuzeigen, ob die migrierten Strahler eher Richtung Kopf (koronar) oder Fuß (caudal), links oder rechts, hinten (posterior) oder vorn (anterior) wandern. Als Referenzpunkt hierfür wurde jeweils die Mitte der Prostata gewählt.

Die Anordnung der Seeds wurde mit der Größe und Form der Prostata verglichen, sodass auf die Geometrie und Positionierung Rückschlüsse gezogen werden konnten. Durch die definierten Abwanderungskriterien von 0,5 cm und 1 cm gelang somit ein genaues detektieren der abgewanderten Seeds.

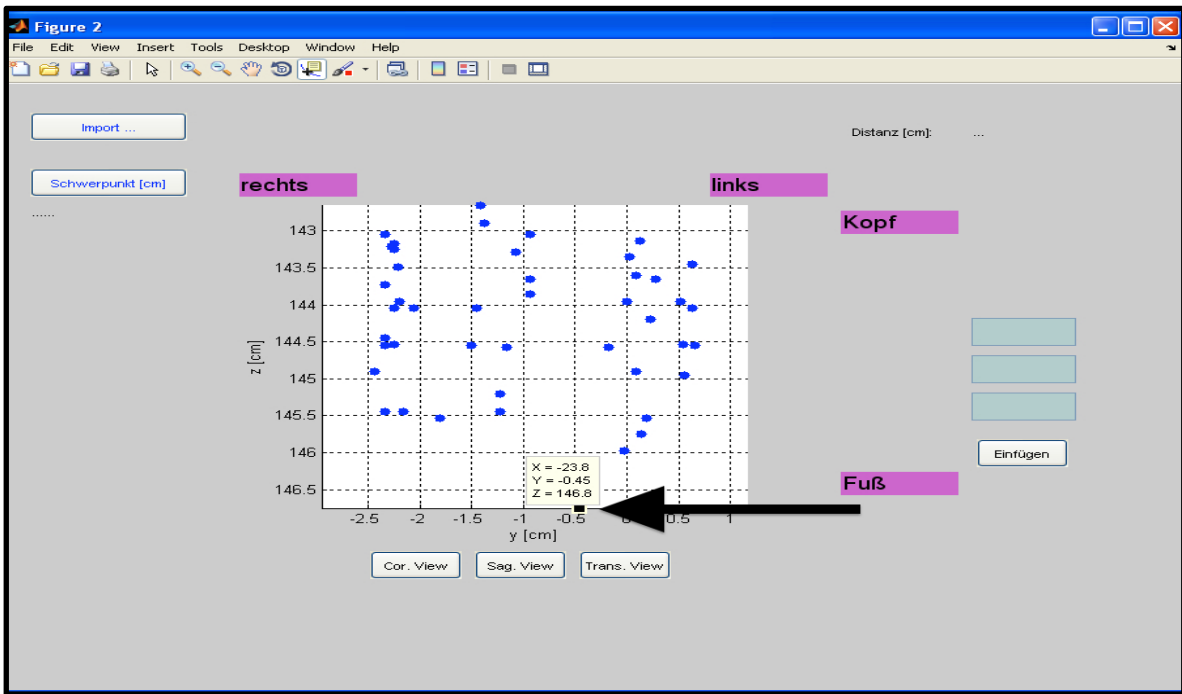


Abb. 14 [6] Grafischen Darstellung von „ProxiSeed“; blau dargestellt sind die importierten Seeds in einer koronaren Ansicht. Der Pfeil zeigt auf den migrierten Seed am unteren Bildrand.

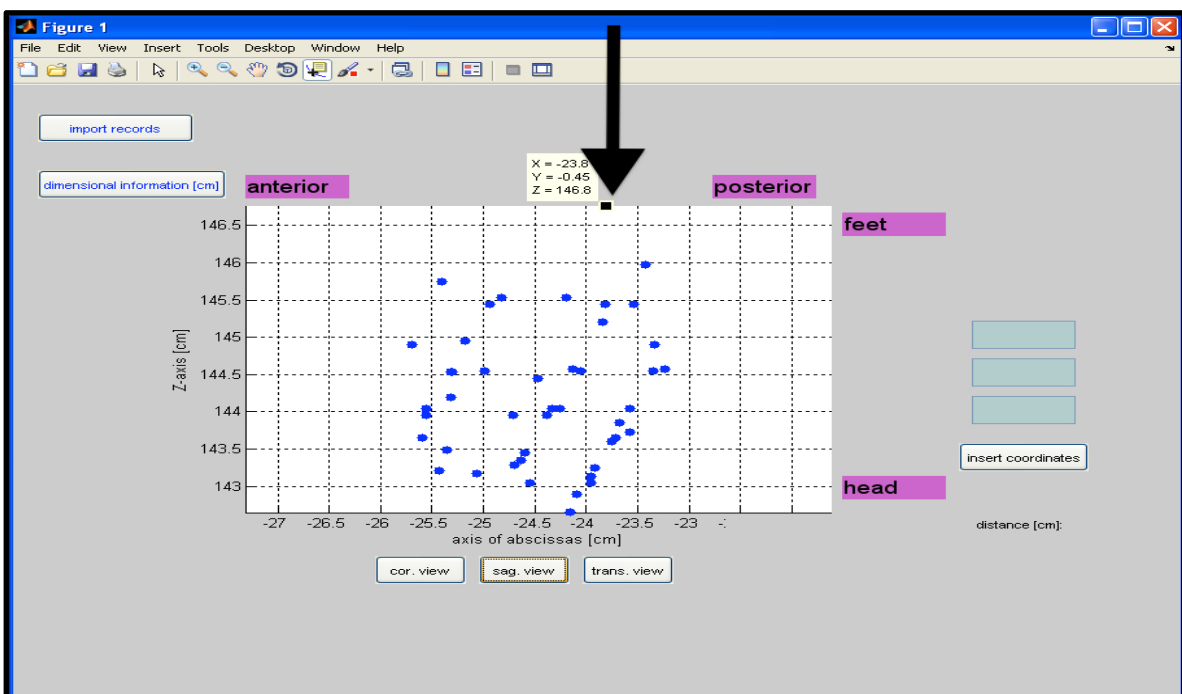


Abb. 15 [6] Grafischen Darstellung von „ProxiSeed“; blau dargestellt sind die importierten Seeds in einer sagittalen Ansicht. Der Pfeil zeigt auf den migrierten Seed.

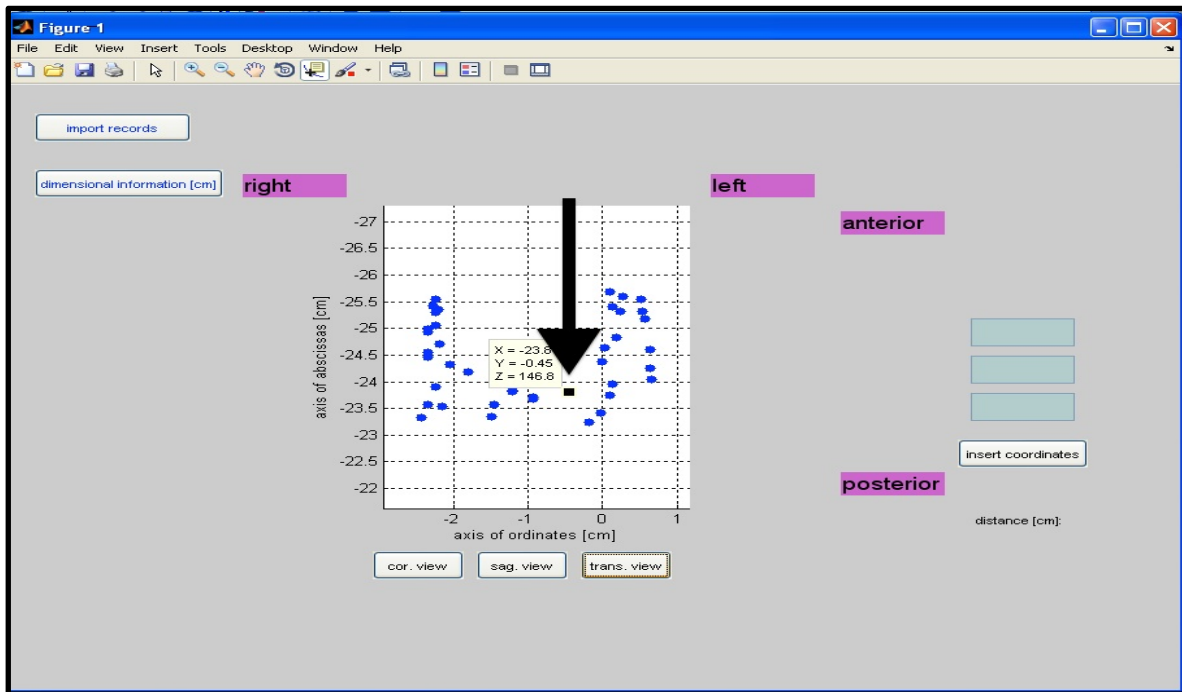


Abb. 16 [6] Grafischen Darstellung von „ProxiSeed“; blau dargestellt sind die importierten Seeds in einer transversalen Ansicht. Der Pfeil zeigt auf den migrierten Seed.

In den Abbildungen 14, 15 und 16 sind die beispielhaften grafischen Darstellungen der Seeds eines Patienten, bezogen auf die Positionen im CT-Datensatz, dargestellt und in verschiedenen Körperebenen aufgezeigt. Mithilfe dieser Visualisierung ist es möglich, optisch in der koronaren und sagittalen Ansicht migrierte Strahler zu erkennen und zu markieren (Pfeile zeigen auf die schwarz abgewanderten Punkte in den genannten Abbildungen). Für die jeweiligen Testreihen wurden hierbei die minimale Abwanderung von $\geq 0,5$ cm oder ≥ 1 cm gewählt. Deutlich wird anhand des Beispiels auch, warum die drei Raumansichten vonnöten sind; in der transversalen Darstellung sieht der Strahler aus als gehöre er zur geplanten Positionierung und erst in den anderen Aufsichten wird die Wanderung erkennbar. Markiert man den migrierten Seed, so gibt die MATLAB-Software die spezifischen Koordinaten an. Gleichzeitig ist das Programm in der Lage, die euklidische Entfernung zum nächstgelegenen Seeds zu berechnen. Dazu wurde im Matlab-Skript folgende einfache Formel verwendet:

$$d = \min_{i=1..n} \left[\sqrt{(x - x_i)^2 + (y - y_i)^2 + (z - z_i)^2} \right]$$

Dabei sind x , y , z die Koordinaten des zu untersuchenden migrierten Seeds und die x_i , y_i , und z_i die Koordinaten der übrigen n Seeds mit $i = 1$ bis n .

Es wird mit der obigen Formel also der kleinste Abstand d vom zu untersuchenden Strahler zu allen anderen vorhandenen n Seeds bestimmt. Die min-Funktion drückt dabei aus, dass nur der kleinste aller berechneten Abstände genommen wird.

Falls in einem Patientendatensatz mehr als ein Strahler migriert ist, wurde der erste gefundenen migrierte Seed aus der Liste der Strahler manuell entfernt, bevor der nächste Seed untersucht wurde. Ansonsten wäre die Distanzberechnung zwischen den Seeds ggf. fehlerhaft, wenn nämlich zwei migrierte Seeds dicht nebeneinander liegen würden und man ohne vorherige Löschung die Entfernung vom migrierten Seed 1 zu migrierten Seed 2 berechnen würde und nicht mehr zum geplanten Ursprungsort innerhalb der Prostata. Des Weiteren wurden die Richtungen der Migration abgelesen und notiert. Dieses Verfahren wurde für alle 202 CT-Datensätze wiederholt und abgewanderte Strahler in Anzahl, Entfernung und Richtung bestimmt.

Da eine exakte Richtungsinformation der implantierten Seeds nicht vorlag, wurden sowohl in der Planungssoftware als auch im entwickelten Matlab Script die Seeds als einfache Punktkoordinaten beschrieben, die für die Entfernungsberechnungen verwendet wurden, wie in Abbildung 4 gezeigt.

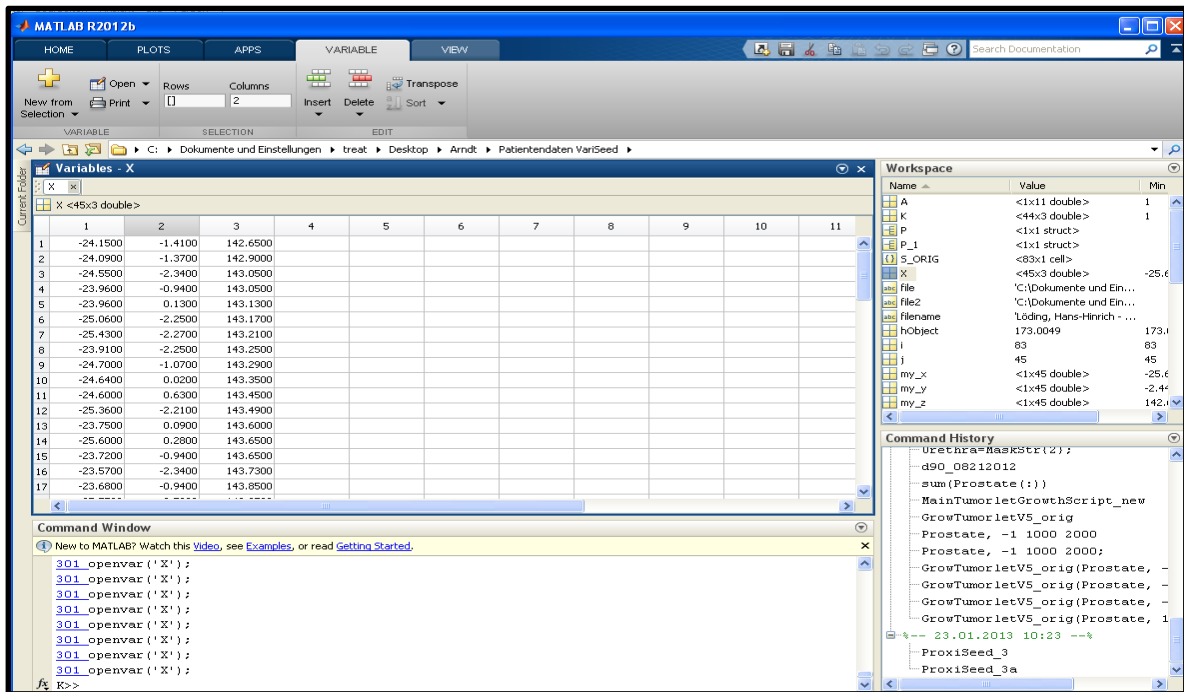


Abb. 17 [5] Ausschnitt aus der Koordinatenauflistung der einzelnen Seeds in MATLAB.

Da die Seeds wie beschrieben eine Länge von 0,45 cm und einen Durchmesser von 0,08 cm besitzen, wurde eine Entfernung des Seeds von mindestens 0,5 cm für eine Migration in der ersten Auswertungsgruppe definiert. Eine weitere Untersuchungsgruppe wurde ab einer Entfernung von mindestens 1 cm definiert. Wobei an dieser Stelle noch einmal verdeutlicht werden sollte, dass das Kriterium von 0,5 cm bedingt zu sehen ist, da die Seeds selbst nur eine Länge von 0,45 cm besitzen, was eine augenscheinliche Abwanderung wahrscheinlicher machen könnte. Da sich der vorangegangene Badwan et al.- Artikel (2010) auf 1 cm Abwanderung bezieht, fanden wir es besonders interessant, zu prüfen, ob sich bei einer geringeren Abstandsdefinition von 0,5 cm andere Ergebnisse für die Anzahl der migrierten Seeds ergeben würden.

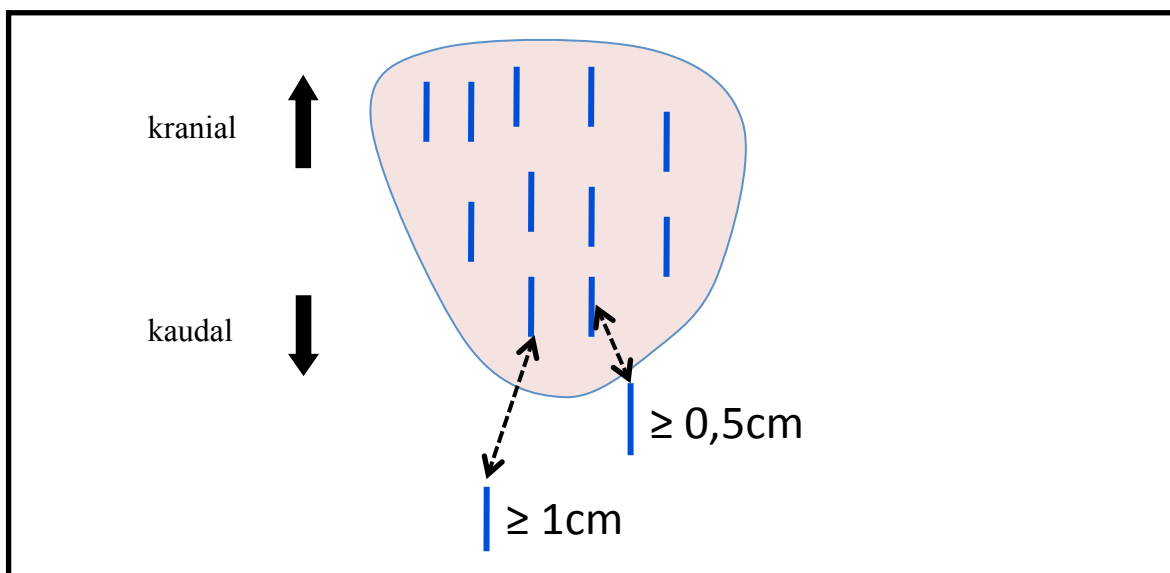


Abb. 18 Beispielhafte Darstellung von Seedmigrationen. Die Prostata ist rosa gezeichnet, die Seeds blau. Die Migration wurde in der einen Gruppe mit Abwanderungen von $\geq 0,5\text{cm}$ und in der anderen Gruppe mit $\geq 1\text{cm}$ definiert.

Um die dosimetrischen Auswirkungen für die einzelnen Patienten vergleichbar zu machen und die Bedeutung der einzelnen Seedabwanderungen in Relation zu setzen, verwendeten wir erneut das Bestrahlungsplanungsprogramm VariSeed®. Zu den bereits in der Software markierten Seeds, wurden die Konturen der Organe definiert, die für die Bestrahlung von Bedeutung sind. Hierzu zählen die Urethra (gelb), das Rektum (blau) und die Prostata (rot). Das Planungsprogramm war nun in der Lage, die verschiedenen Dosisindices für die einzelnen Organe anzugeben.

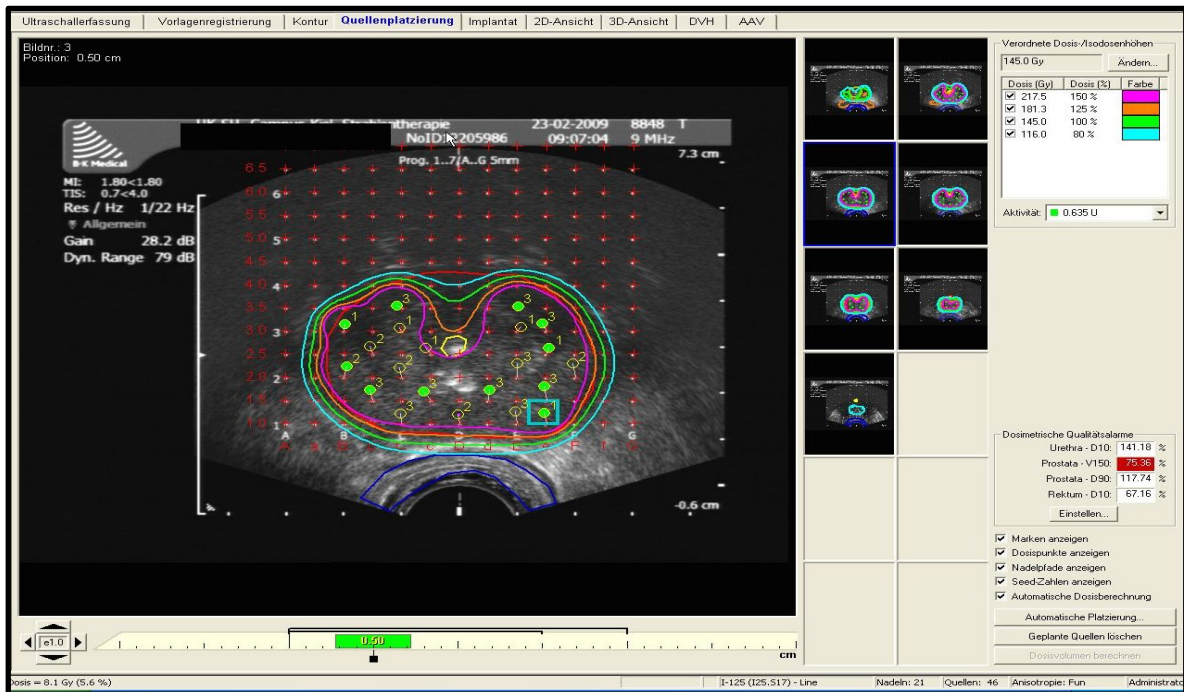


Abb. 19 [1] Beispielhafte Ultraschall-Darstellung der Dosisverteilung bei einem Patienten ohne Seedabwanderung. Die farbliche Darstellung der Organe entspricht denen in den Abbildungen davor. Die Urethra wurde gelb eingezeichnet, die Prostata rot, das Rektum blau. Die Seeds sind als grüne Punkte markiert. Gelbe Kreise zeigen an, dass hier eine Nadel implantiert wird, sich in der gezeigten Schicht aber kein Seed befindet. Die Anzahl der Seeds pro Nadel wird hier in gelb angezeigt.

Wichtige Dosiswerte für die Angabe der abgegebenen Strahlung an das umliegende Gewebe sind die Werte VP, D90P, V100P, V150P, D30U, D10U, D01ccU und D2ccR.

VP beschreibt das Volumen der Prostata des jeweiligen Patienten in Kubikzentimeter und macht somit eine Aussage über die Größe des jeweiligen Organs. Wie in Kapitel 1.3 angegeben, beträgt die statistisch normale Größe der Prostata 20-25cc. Eine Vergrößerung spricht jedoch nicht zwangsläufig für eine bösartige Erkrankung, sondern kann auch gutartiger Ätiopathogenese sein, wie zum Beispiel bei der benignen Prostatahyperplasie.

D90P ist die Dosis in Gray, die 90% des zu bestrahlendes Gewebes der Prostata abdeckt. Die Literatur beschreibt, dass die Überlebensrate ohne Rückfälle deutlich höher ist, wenn der D90 Wert etwa gleich hoch oder etwas höher als die Verschreibungsdosis von 145 Gy ist (Lee et al., 2004).

V100P ist der prozentuale Anteil des Prostatavolumens, der 100% der verordneten Strahlung abbekommt. Im Idealfall beträgt dieser Wert 100%, dann würde die gesamte

Prostata die geplante Strahlung erhalten. Häufig wird dieser optimale Wert nicht erreicht, da neben der Dosisauslastung der Prostata Urethra und Rektum geschont werden müssen, die Dosis also lokal reduziert wird.

Der V150P Wert gibt 150% also Hochdosisbereiche der Strahlung an, die am Prostatagewebe ankommt. Da unnötig hohe Dosen das Gewebe zusätzlich schädigen können, versucht man, diesen Wert möglichst gering zu halten.

Der D30U Wert beschreibt die kleinste Dosis in Gray in der, aufgrund ihrer anatomischen Lage, zu 30% bestrahlten Urethra. Dieses Organ soll aber so gut wie möglich geschont werden, daher ist hier eine vorzugsweise kleine Dosis erstrebenswert.

Die D10U Angabe entspricht dem D30U Wert, nur dass es sich hier um die kleinste Dosis handelt, die 10% der bestrahlten Urethra erreicht. Auch hier gilt wieder: je kleiner desto besser.

Die D01ccU Daten geben die kleinste Dosis in Gray in 0,1cc der bestrahlten Urethra an; die D2ccR Daten hingegen die kleinste Dosis in Gray in 2cc des bestrahlten Rektums. Da es sich bei beiden Organen wieder um unerwünschte Strahlung handelt, ist ein möglichst geringer Wert für den Patienten vorteilhaft.

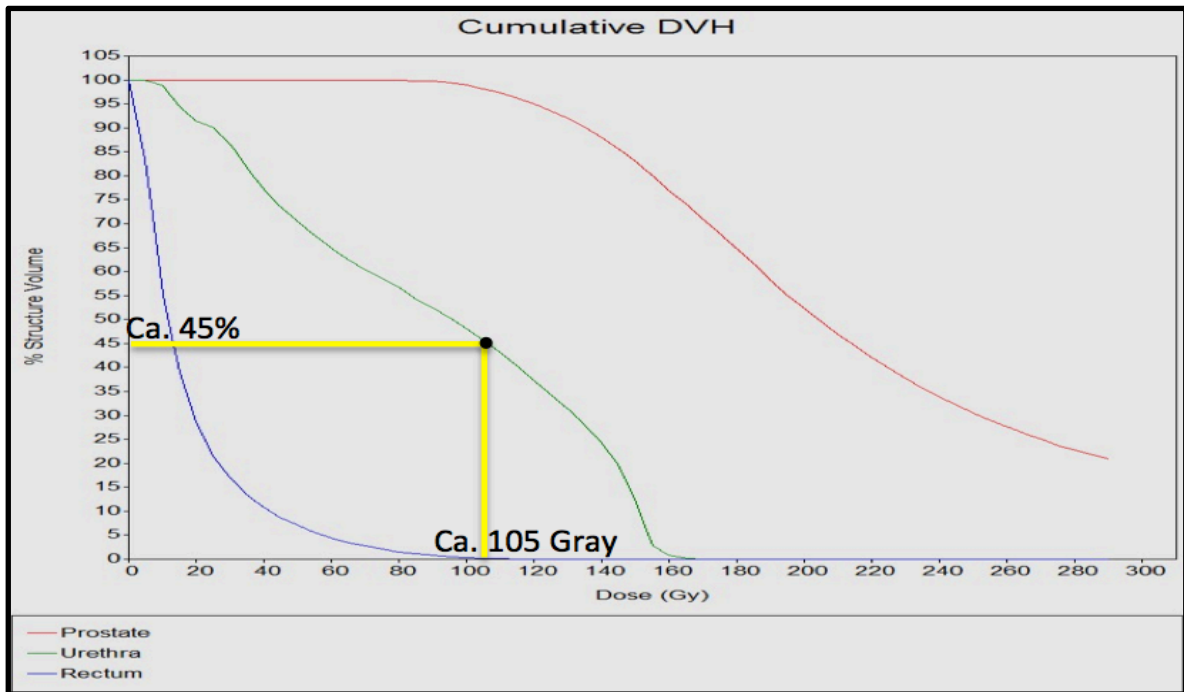


Abb. 20 Darstellung eines Dosis-Volumen-Histogramms (DVH). Das DVH stellt das prozentuale Volumen einer bestrahlten Struktur (in diesem Fall Prostata, Urethra, Rektum) auf der y-Achse dar, welche eine absolute Dosis (in Gray) gleich dem auf der x-Achse abzulesenden Wert erhält. Aus dem Histogramm zeigt sich zum Beispiel für ein Volumen, das ca. 45% der Urethra entspricht, eine Dosis von ca. 105 Gray.

Die genannten Strahlungsparameter wurden für jeden einzelnen Patienten erhoben, unabhängig davon, ob es zu Wanderungen der Seeds kam oder nicht. Hierdurch soll sich zeigen, ob die einzelnen Auswertungen der Abwanderungen und jeweiligen Entfernungen für die Bestrahlung des Patienten und seiner Organe eine Relevanz haben, oder ob sie statistisch nicht relevant sind.

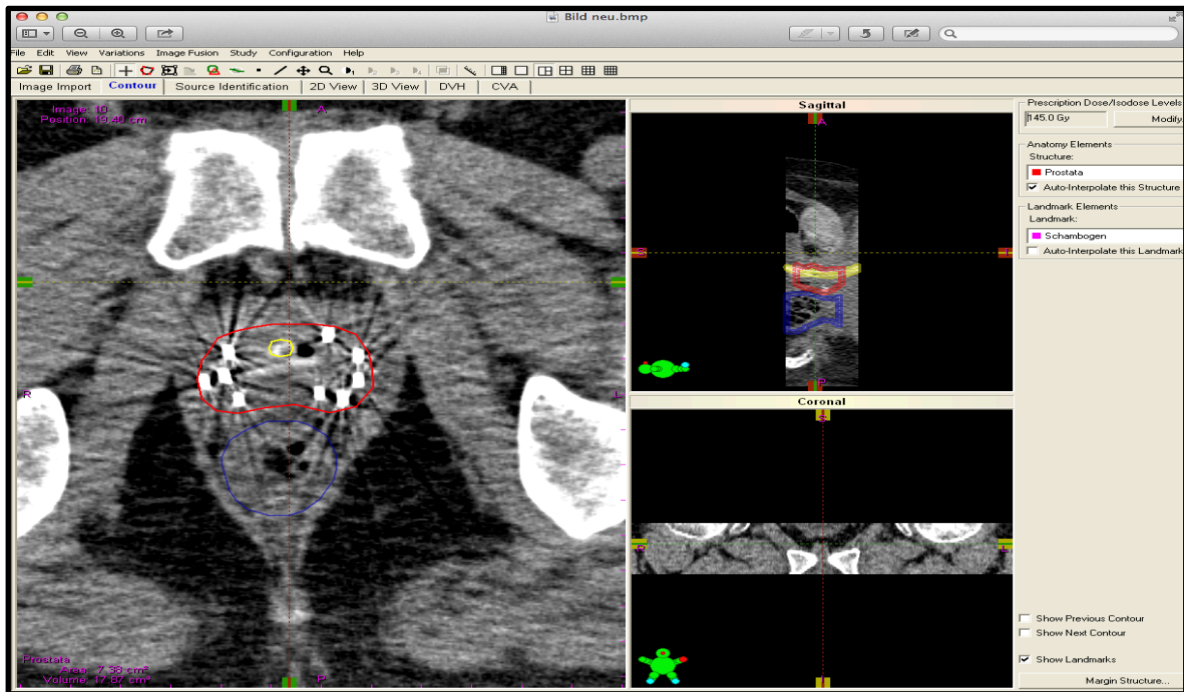


Abb. 21 [1] Beispielhafte CT-Darstellung des Operationsbereiches. Die Urethra wurde gelb eingezeichnet, die Prostata rot, das Rektum blau; Knochen erscheinen weiß im Bild, innerhalb der Prostata erscheinen die implantierten Seeds als weiße Punkte. Die drei einzelnen Bilder zeigen verschiedene Darstellungen im Raum, die je nach der links unten im Bild eingeblendeten Figur auszumachen sind.

Für die anschließende statistische Auswertung der Strahlungsergebnisse mittels SPSS®, wurde in der Arbeit der Wilcoxon Rangsummentest als nicht-parametrischer (verteilungsfreier) Test herangezogen, da er keine bestimmte Verteilungsform der erhobenen Messdaten voraussetzt. Die Prüfgrößen wurden hierbei aus den Rangzahlen eruiert, nicht aus den Original-Messwerten. Für die einzelnen Dosimetriewerte wurde der Medianwert der beiden verschiedenen Seedtypen genutzt. Der Median ist ein Wert, der vom Rang in der Mitte steht, wenn man alle Werte der Größe nach ordnet, was besonders dann sinnvoll ist, wenn einige Werte deutlich höher oder niedriger sind als andere, da sie das Ergebnis dann nicht übermäßig beeinflussen, wie es zum Beispiel beim Mittelwert der Fall wäre.

Der Moduswert dagegen gibt an, welcher Wert der empirisch häufigste ist, sprich die Ausprägung mit der höchsten Wahrscheinlichkeit.

3. Ergebnisse

3.1 Migration und Anzahl migrierter Seeds der IsoSeedS17®-Implantate $\geq 0,5$ cm

Die Auswertung der 101 CT-Datensätzen von den 55 mit IsoSeedS17® implantierten Patienten mittels MATLAB ergab, dass es bei 40 Patienten in mindestens einer der beiden CT-Datensätzen, sprich entweder direkt nach der Implantation (CT1) oder vier Wochen danach (CT2), zu einer Migration von mindestens einem 0,45 cm langen Seed um mindestens 0,5 cm aus der „Seedwolke“ kam. Dies entspricht 73% der Gesamtanzahl der Patienten. 27% (n= 15) des untersuchten Patientengutes hatte keine Migration der Strahler aufzuweisen. Wie viele Strahler betroffen waren und in welche Richtung diese abwanderten wird später erläutert.

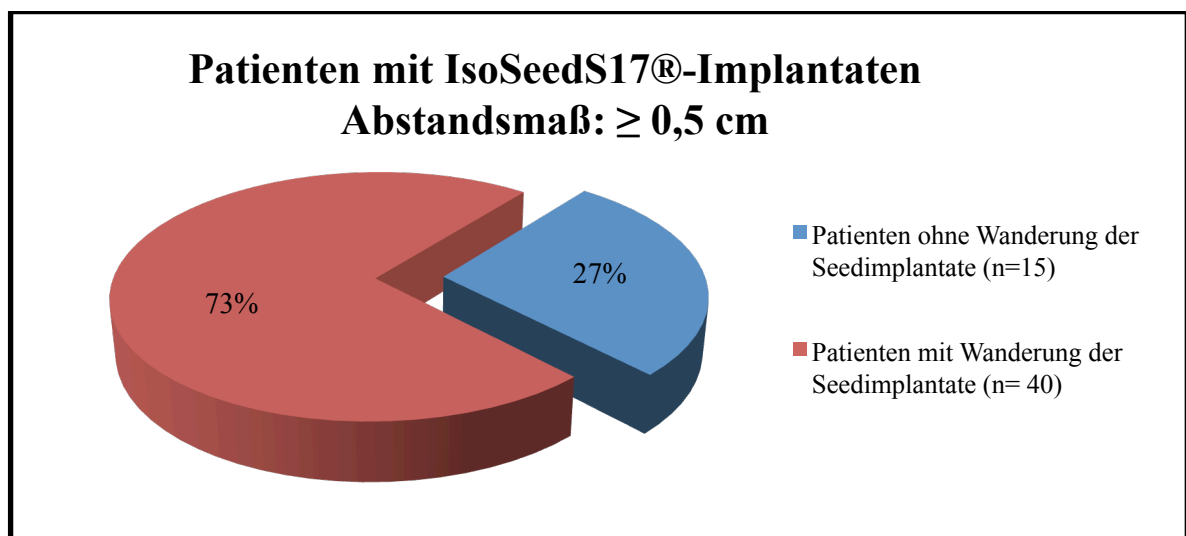


Abb. 22 Kreisdiagramm über das Migrationsverhalten der IsoSeedS17® - Strahler bei den implantierten Patienten. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 0,5 cm definiert.

Bei 2636 für diese Patientengruppe verwendeten Seeds, wanderten 131 um mindestens 0,5 cm ab, was prozentual 5% aller Seeds entspricht. Die restlichen Strahler hingegen verblieben an dem für sie geplanten Implantationsort. Es gilt zu beachten, dass 73% der Patienten von Abwanderungen der Strahler betroffen sind. Von allen implantierten Seeds sind insgesamt 5% mit dem Abstandsmaß 0.5cm abgewandert.

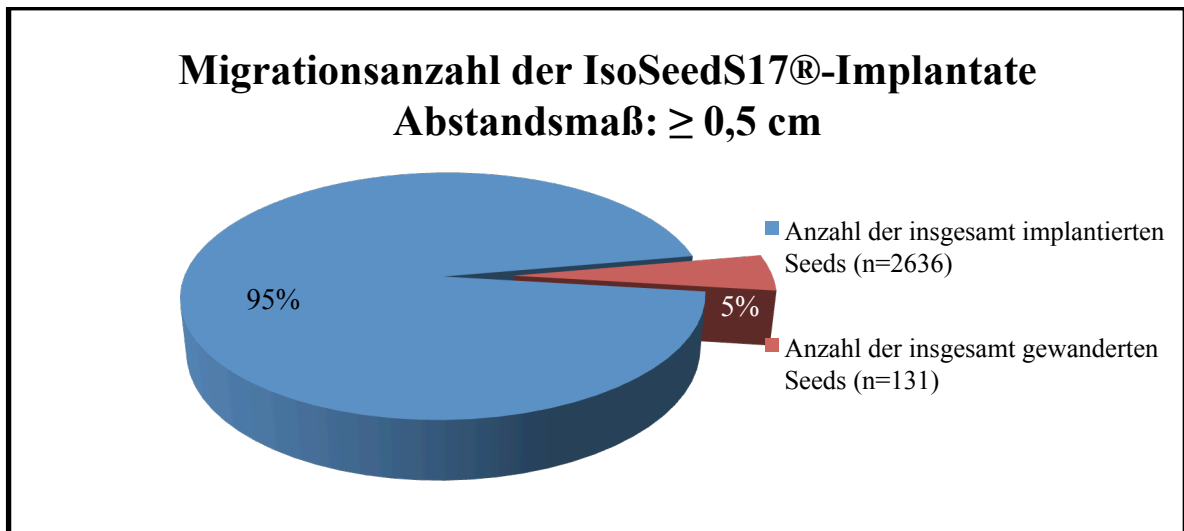


Abb. 23 Kreisdiagramm über das Migrationsverhalten der IsoSeedS17® - Strahler im Vergleich zu den insgesamt implantierten Strahlern. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 0,5 cm definiert.

3.1.1 Migration und Anzahl migrierter Seeds der IsoSeedS17®-Implantate ≥ 1 cm

In der zweiten Vergleichsgruppe wurden erneut alle 101 CT-Datensätze von den 55 Patienten dieser Gruppe untersucht. Die Entfernung zur geplanten Positionierung musste hierbei mindestens 1 cm Migration entsprechen; dies entspricht dem Abstandsmaß der Arbeit von Badwan et al., 2010.

Bei 31 Patienten konnte eine Wanderung der Seeds festgestellt werden, was 56% der Kohorte entspricht. Die restlichen 24 Patienten (44%) wiesen keine Wanderung der Strahler auf.

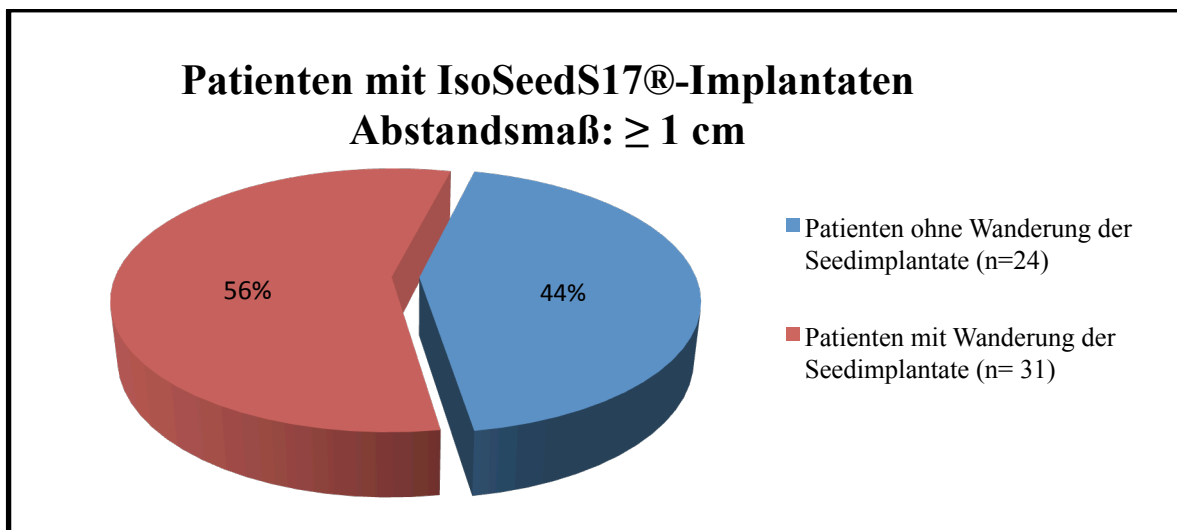


Abb. 24 Kreisdiagramm über das Migrationsverhalten der IsoSeedS17® - Strahler bei den implantierten Patienten. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 1 cm definiert.

In der Vergleichsgruppe 2 sind 77 von 2636 für diese Patientengruppe verwendeten aktiven Stiften um mindestens 1 cm abgewandert, was prozentual 3% aller Seeds entspricht. Die restlichen Strahler verblieben an dem für sie geplanten Implantationsort.

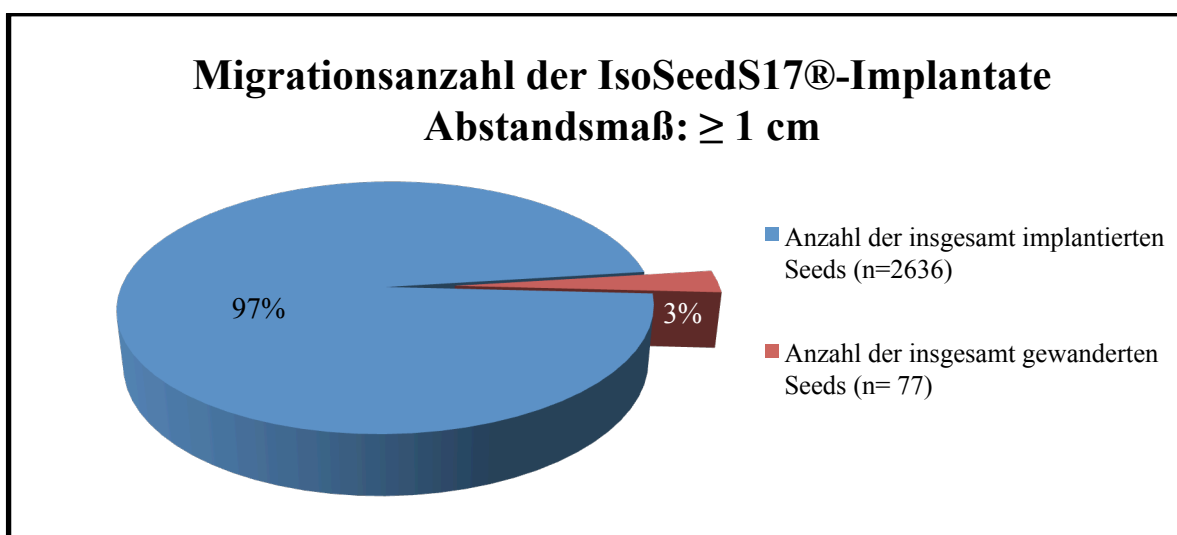


Abb. 25 Kreisdiagramm über das Migrationsverhalten der IsoSeedS17® - Strahler im Vergleich zu den insgesamt implantierten Strahlern. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 1 cm definiert.

3.2 Migration und Anzahl migrierter Seeds der AnchorSeed®- Implantaten $\geq 0,5$ cm

Die gleichen Auswertungen wie für die IsoSeedS17®-Implantate wurden auch für die ummantelten Seeds vom AnchorSeed®-Typ vorgenommen. Es wurden die 92 CT-Datensätze der 46 mit AnchorSeed® implantierten Patienten mittels MATLAB untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass es bei 28 Patienten, sprich 61% dieser Kohorte zu Wanderungen von mindestens einem Strahler um $\geq 0,5$ cm in mindestens einem der beiden CT-Datensätze kam. Bei 39% (n= 18) der untersuchten Patienten hingegen ergab sich keine unerwünschte Abwanderung der Strahler.

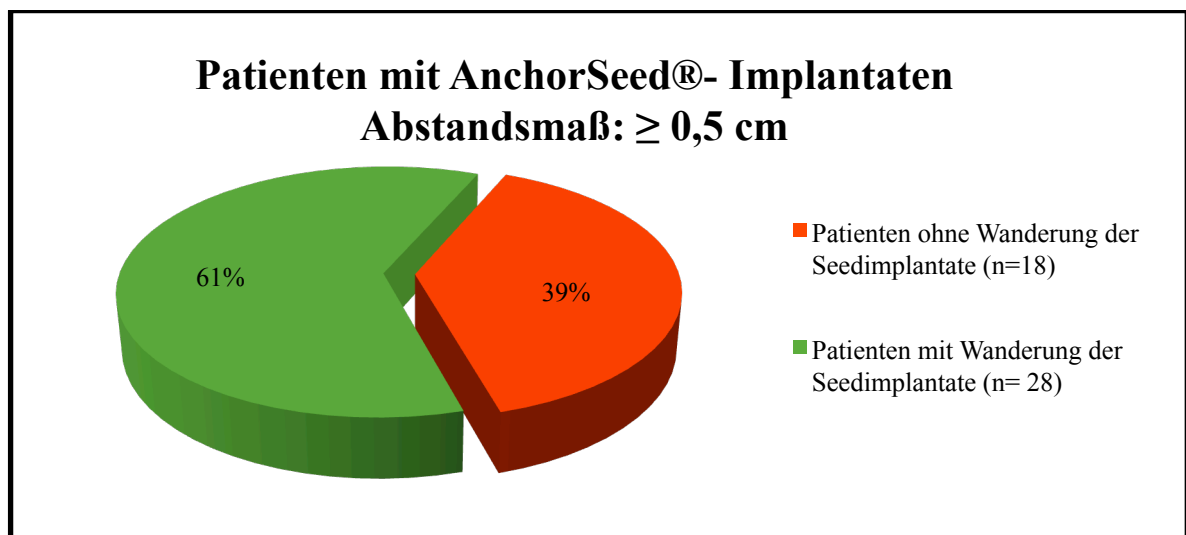


Abb. 26 Kreisdiagramm über das Migrationsverhalten der AnchorSeed®- Strahler bei den implantierten Patienten. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 0,5 cm definiert.

Mittelpunkt der Untersuchung war, wie viele der insgesamt für diese Kohorte operativ eingebrachten AnchorSeed®- Implantate um mindestens 0,5 cm migriert sind. Bei 2379 für diese Patientengruppe verwendeten aktiven Stiften wanderten 112 ab, was prozentual 4% aller Seeds entspricht. Die übrigen hingegen blieben am Ort der Implantation und damit im Rahmen des geplanten Implantationsfeldes.

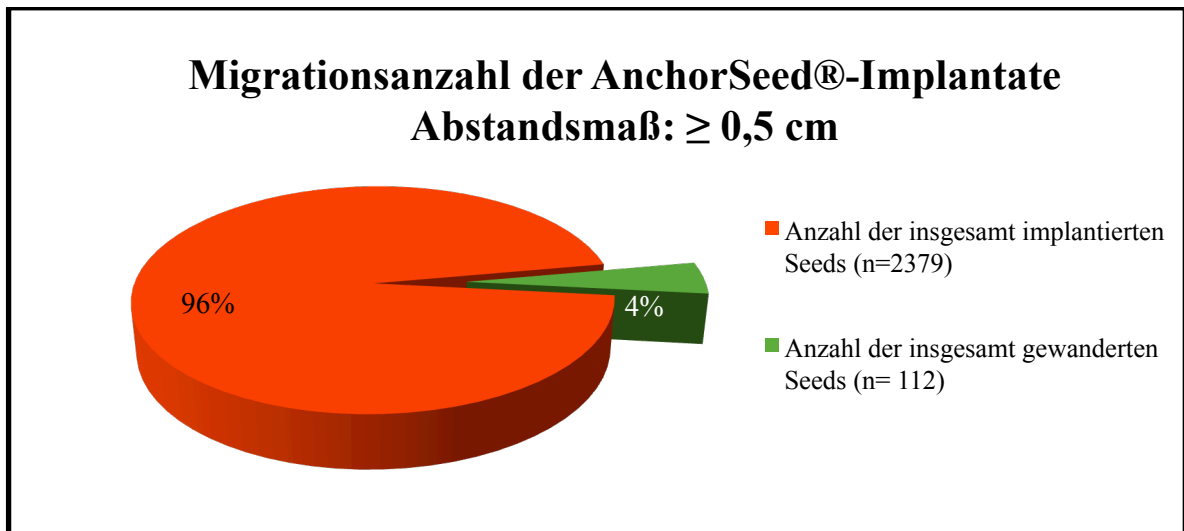


Abb. 27 Kreisdiagramm über das Migrationsverhalten der AnchorSeed®- Strahler im Vergleich zu den insgesamt implantierten Strahlern. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 0,5 cm definiert.

3.2.1 Migration und Anzahl migrierter Seeds der AnchorSeed®- Implantate ≥ 1 cm

Die gleiche Auswertung wurde auch für eine Abwanderungsdefinition von ≥ 1 cm durchgeführt. In den 92 CT-Datensätzen von den 46 mit AnchorSeed® implantierten Patienten zeigte sich, dass es bei 15 Patienten, sprich 33% dieser Kohorte zu Wanderungen von mindestens einem Strahler um 1 cm in mindestens einem der beiden CT-Datensätze kam. Bei 67% (n= 31) der untersuchten Patienten hingegen ergab sich keine unerwünschte Abwanderung der Strahler.

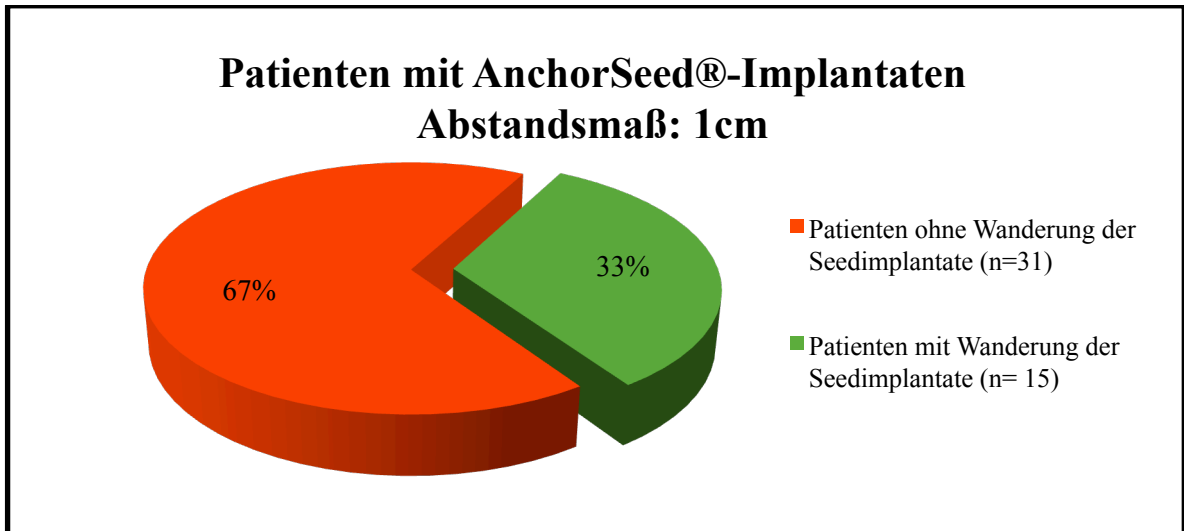


Abb. 28 Kreisdiagramm über das Migrationsverhalten der AnchorSeed®- Strahler bei den implantierten Patienten. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 1cm definiert.

Untersucht wurde, wie viele der insgesamt für diese Kohorte operativ eingebrachten AnchorSeed®- Implantate um mindestens 1 cm migriert sind. Bei 2379 für diese Patientengruppe verwendeten aktiven Stiften wanderten 49 ab, was prozentual 2% aller Seeds entspricht.

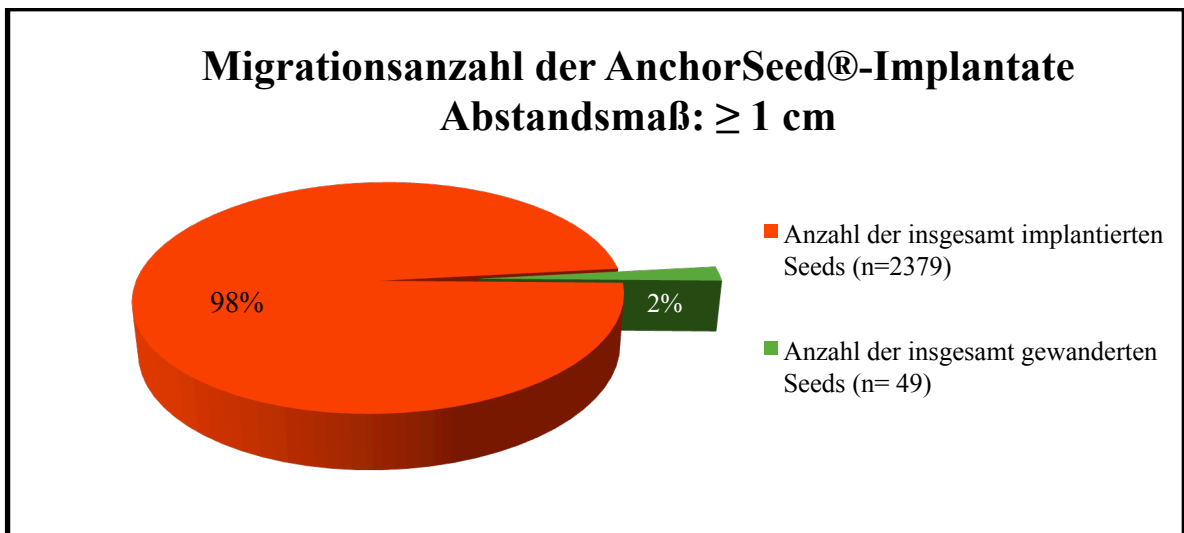


Abb. 29 Kreisdiagramm über das Migrationsverhalten der AnchorSeed®- Strahler im Vergleich zu den insgesamt implantierten Strahlern. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 1 cm definiert.

3.3 Anzahl migrierter Seeds pro Patient $\geq 0,5$ cm

Dass mehr implantierte Patienten vom IsoSeedS17®-Typ von der Migration betroffen sind, wurde bereits in 3.1 gezeigt. Die Auswertungen der CT-Datensätze haben des Weiteren ergeben, dass es bei 16 der 40 betroffenen Patienten zu einer Abwanderung von lediglich einem Seed kam, bei 14 Probanden zwei Seeds abwanderten, bei einem Probanden drei und einem fünf abwanderten, bei 3 Probanden vier und bei 5 Probanden sechs Seeds migrierten.

Im Vergleich hierzu gab es bei den 28 auffälligen mit AnchorSeed®-implantierten Patienten eine Häufung in der Abwanderung von eins (n=8), zwei (n=8), drei (n=3) und vier (n=7) Seeds. Hier betraf eine Abwanderung der Seeds von fünf oder sechs an der Zahl je einen Patienten. Gleichzeitig zu beachten ist jedoch, dass eine geringere Stückzahl dieser Seeds implantiert wurde, sprich Abwanderungen prozentual gesehen stärker ins Gewicht fallen.

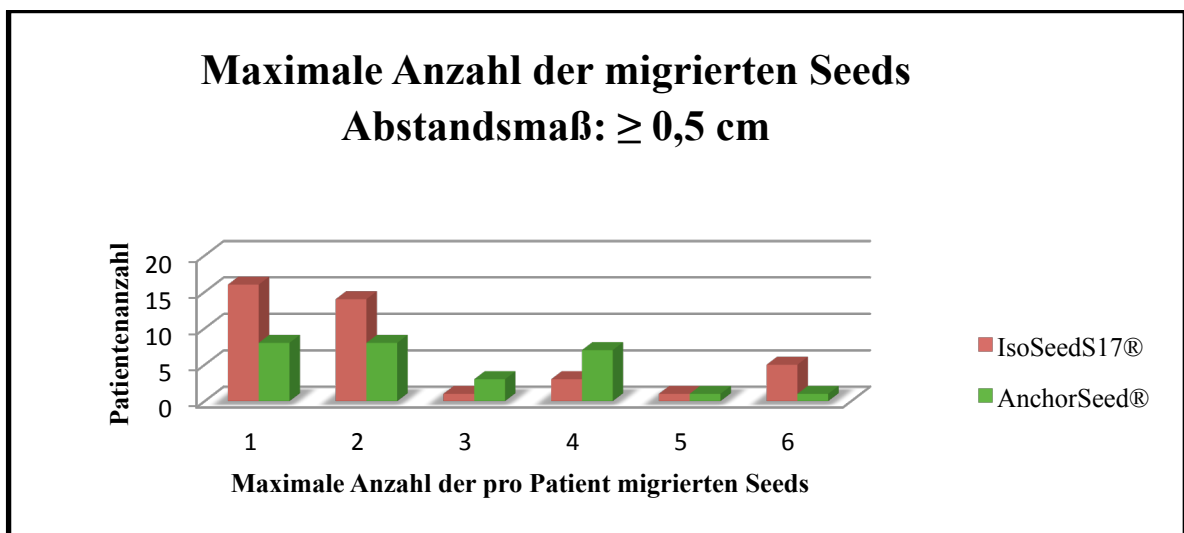


Abb. 30 Balkendiagramm über die maximale Anzahl der pro Patient migrierten Seeds. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 0,5 cm definiert.

3.3.1 Anzahl migrierter Seeds pro Patient ≥ 1 cm

In der Vergleichsgruppe mit einer Migrationsdefinition ab einer Abwanderung von 1 cm ergab sich folgende Verteilung:

Bei den Patienten mit IsoSeedS17®- Implantaten kam es bei 19 Probanden zu einer Abwanderung von einem Seed, bei sieben Patienten von zwei, bei zwei Patienten von drei, bei einem Patienten zu vier und bei zwei Patienten zu sechs abgewanderten Seeds.

Bei den AnchorSeed®-implantierten Patienten ergab sich eine Häufung von maximal einem (n=7), zwei (n=5) und drei (n=2) abgewanderten Seeds. Lediglich ein Proband zeigte fünf abgewanderte Seeds auf.

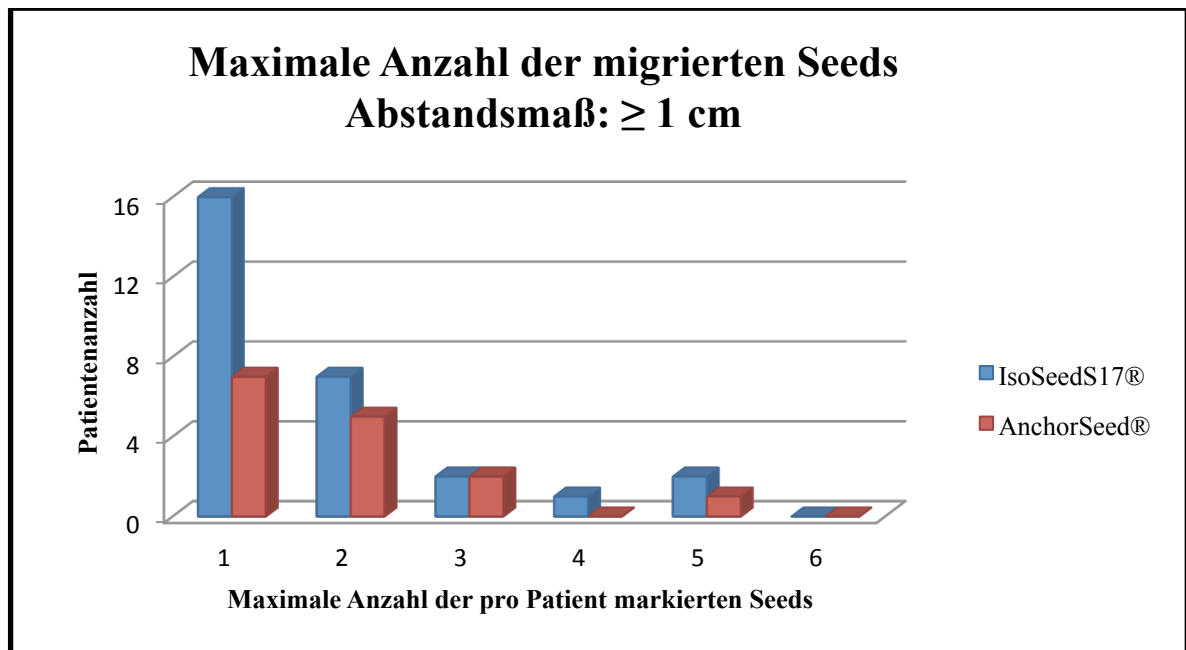


Abb. 31 Balkendiagramm über die maximale Anzahl der pro Patient migrierten Seeds. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 1 cm definiert.

3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus 3.1 bis 3.3.1

Um den Überblick über die Ergebnisse von 3.1 bis 3.3.1 zu liefern, sind hier die wichtigsten Daten in Form von einer Tabelle zusammengeführt. Hierbei sind insbesondere der Unterschied zwischen den beiden Seedtypen sowie das Migrationsverhalten der ummantelten und unummantelten Strahler von Interesse.

Variable	IsoSeedS17® Migration ≥ 0,5 cm	IsoSeedS17® Migration ≥ 1 cm	AnchorSeed® Migration ≥ 0,5 cm	AnchorSeed® Migration ≥ 1 cm
Patientenanzahl	55 (100%)	55 (100%)	46 (100%)	46 (100%)
Patienten von Migration betroffen	40 (73%)	31 (56%)	28 (61%)	15 (33%)
Seedanzahl implantiert	2636 (100%)	2636 (100%)	2379 (100%)	2379 (100%)
Seedanzahl migriert	131 (5%)	77 (3%)	112 (4%)	49 (2%)

Tab. 2 Zusammenfassung des Migrationsverhaltens der IsoSeedS17®- und AnchorSeed® Implantate im Vergleich.

3.5 Seeds-Migrationsrichtung $\geq 0,5$ cm

Bei der Begutachtung der migrierten Seeds in MATLAB wurden die einzelnen Wanderrichtungen der Strahler markiert, sofern sie sich um $\geq 0,5$ cm von den restlichen Positionierungen entfernt haben. Hier soll nun begutachtet werden, in welche geometrische Richtung die Strahler im Bezug zum Schwerpunkt aller implantierten Seeds abwanderten. Der Schwerpunkt der Seeds entspricht dabei etwa der Mitte der Prostata. Die Auswertung zeigte, dass eine Abwanderung hauptsächlich nach posterior (71%) und kaudal (81%) stattfand. Es gibt eine leichte Tendenz für die Abwanderung nach links, die mit 53% gegenüber 47% rechts aber vernachlässigbar erscheint.

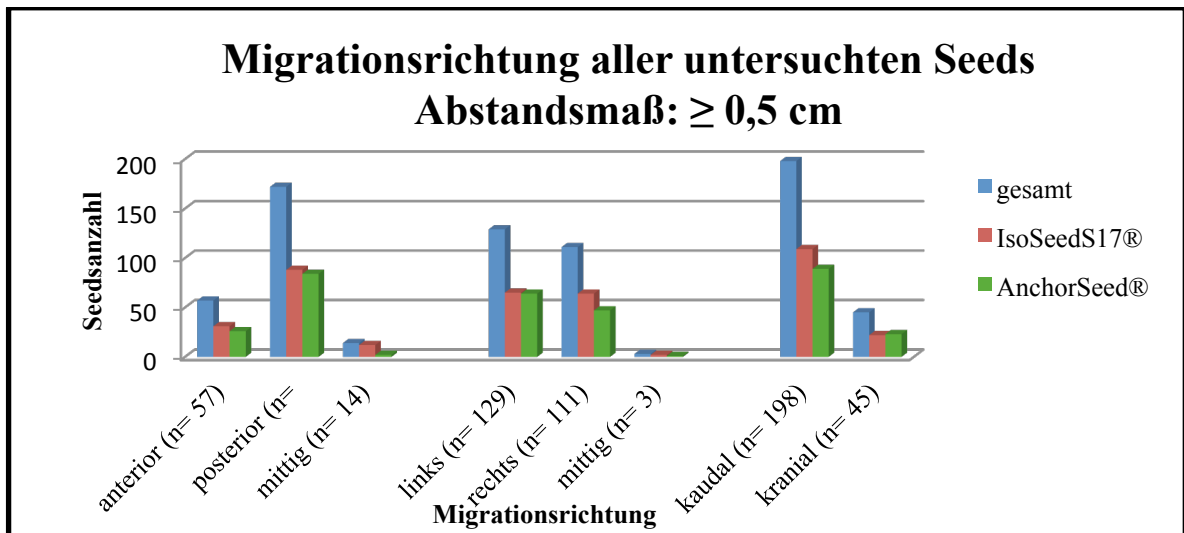


Abb. 32 Balkendiagramm über die Migrationsrichtung der einzelnen Seedtypen im Vergleich. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 0,5 cm definiert.

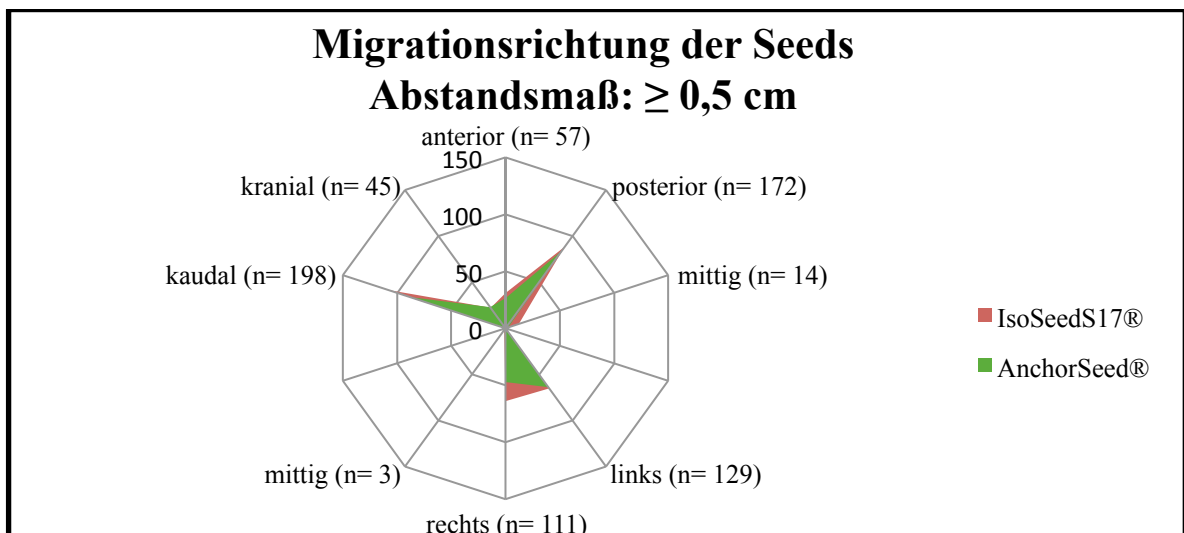


Abb. 33 Netzdiagramm über die Migrationsrichtung der einzelnen Seedtypen im Vergleich. Hier lassen sich die Tendenzen der Wanderrichtungen erkennen.

Die einzelne Betrachtung der beiden Seedgruppen zeigte, dass die Tendenz der Migrationsrichtungen im Auftreten ihrer Häufigkeit nahezu identisch verteilt ist. Leichte Verschiebungen ergeben sich durch die höhere Anzahl der insgesamt implantierten und abgewanderten Implantate vom IsoSeedS17®- im Gegensatz zu den Implantaten vom AnchorSeed®-Typ.

3.5.1 Seeds-Migrationsrichtung ≥ 1 cm

In der Vergleichsgruppe zeigt sich, dass sich bei einer Definition der Abwanderung von ≥ 1 cm die Verteilung der Hauptmigrationsrichtungen nicht verändert. Auch hier sind die Richtungen posterior (n=68%) und kaudal (n=87%) der Hauptanteil. Es gibt eine Gleichverteilung für die Migration nach links oder rechts (je n=62) der migrierten Seeds.

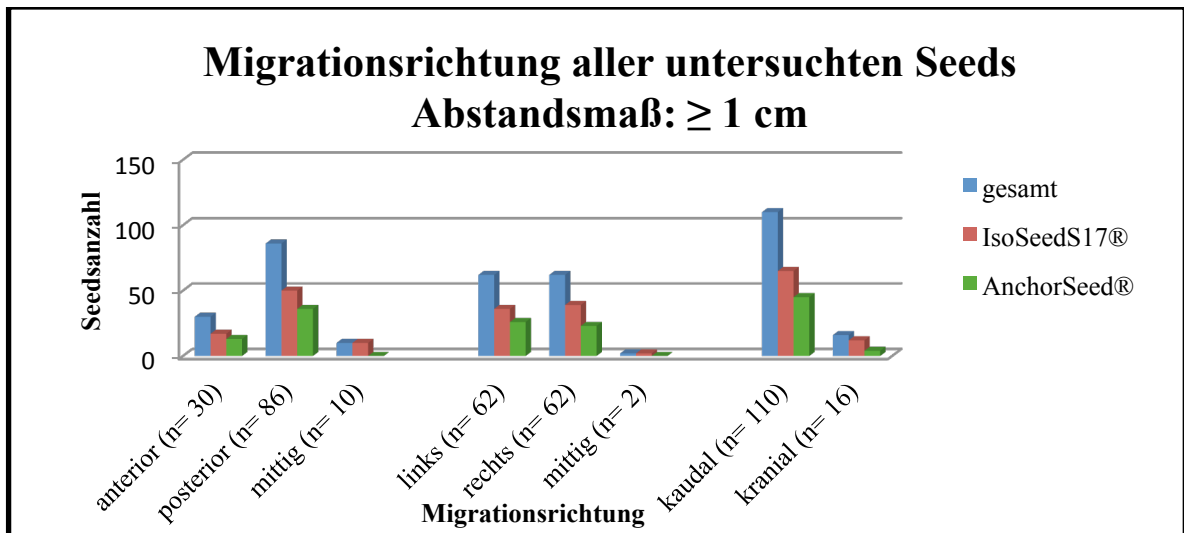


Abb. 34 Balkendiagramm über die Migrationsrichtung der einzelnen Seedtypen im Vergleich. Die Migration wird ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von ≥ 1 cm definiert.

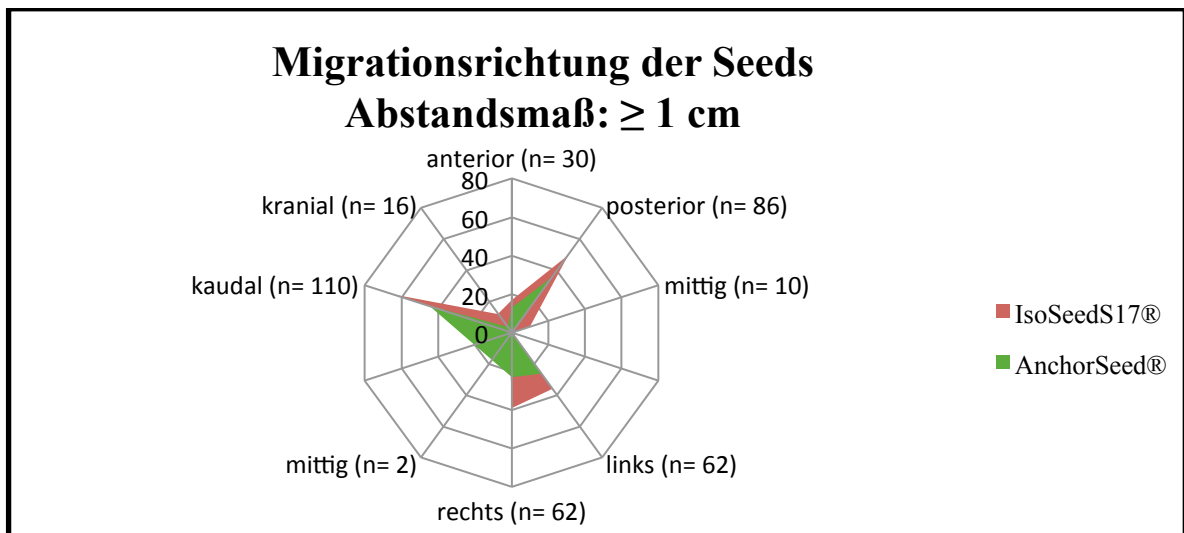


Abb. 35 Netzdiagramm über die Migrationsrichtung der einzelnen Seedtypen im Vergleich.

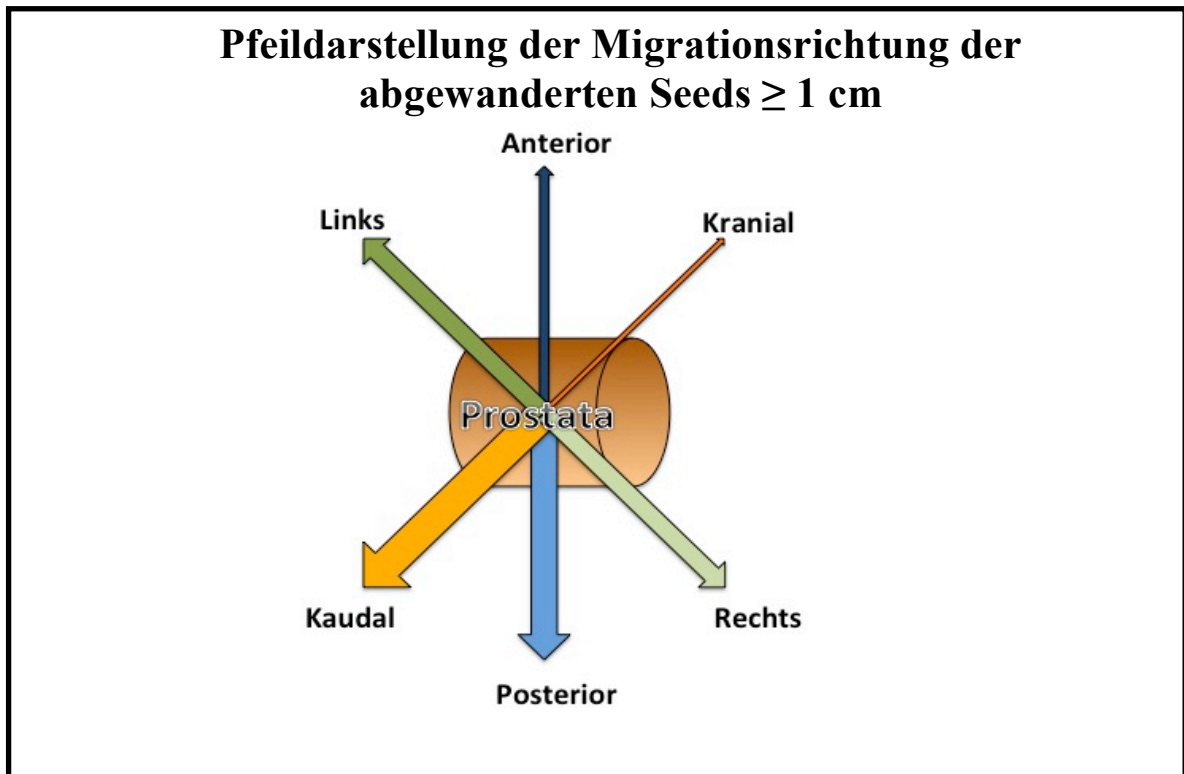


Abb. 36 Pfeildarstellung der Migrationsrichtung der abgewanderten Seeds mit einem Größenverhältnis der Pfeile zur Anzahl der abgewanderten Seeds 1:6. Sprich: Je dicker der Pfeil, desto mehr Seeds sind in diese Richtung gewandert. In dieser Grafik wurden beide Seedtypen bei einer Migration von ≥ 1 cm einbezogen.

Auch hier gilt wieder bei der Betrachtung der beiden Seedgruppen, dass die Tendenz der Migrationsrichtungen im Auftreten ihrer Häufigkeit nahezu identisch verteilt ist. Leichte Verschiebungen ergeben sich durch die höhere Anzahl der insgesamt implantierten und abgewanderten Implantate vom IsoSeedS17®- im Gegensatz zu den Implantaten vom AnchorSeed®-Typ

3.6 Entfernung der migrierten Seeds zur vorgesehenen Positionierung

Da eine individuelle Zuordnung der einzelnen Seeds in den CT-Datensätzen nicht möglich ist, wurden die beiden CT-Datensätze (CT1 und CT2) eines Patienten unabhängig voneinander betrachtet. Bei der Begutachtung der Werte dieser Messung ist daher zu beachten, dass ein doppeltes Aufführen eines Strahlers möglich ist, nämlich wenn er in CT1 sowie CT2 abgewandert ist. Von Interesse für die Auswertung ist lediglich die

Entfernung der abgewanderten aktiven Quelle zur restlichen Geometrie und ob die nicht ummantelten Seeds eine andere Entfernung zurücklegen als die ummantelten.

Es ist zu erkennen, dass sich der größte Anteil der migrierten Strahler auf eine Entfernung von bis zu zwei Zentimeter von der Prostata bei beiden Implantattypen verteilt. Hier wird auch der Unterschied der beiden Vergleichsgruppen deutlich, da in der zweiten eine Migration erst ab der Entfernung von ≥ 1 cm definiert wird und der größte Anteil der gewanderten Seeds ($0,5 \leq 1$ cm) somit rausfällt.

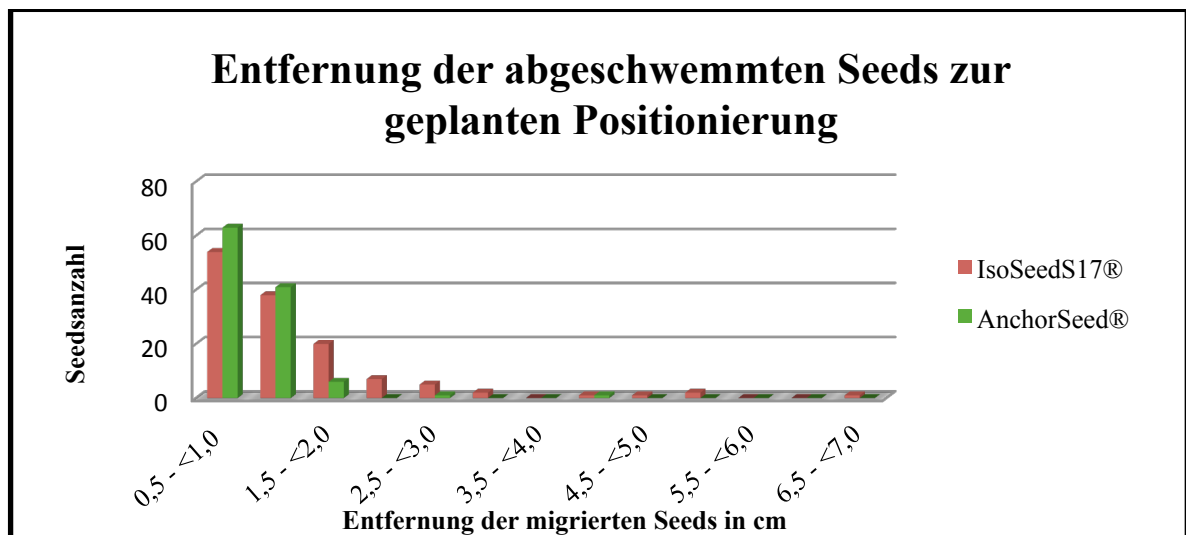


Abb. 37 Balkendiagramm über die Entfernung, die die abgewanderten Seeds in Korrespondenz zur geplanten Positionierung zurückgelegt haben. Es wurden beide CT-Datensätze erfasst und alle abgewanderten Strahler notiert. Eine aktive Quelle kann daher bis zu zweimal (Bild 1 und 2) aufgeführt sein.

Betrachtet man den Median und den Mittelwert der Entfernung der migrierten Seeds der beiden verschiedenen Implantattypen, so wird ein Unterschied deutlich. Bei der IsoSeedS17®-Kohorte zeigte sich im Vergleich zur AnchorSeed®-Kohorte im Median eine Entfernung von 1,11 cm vs. 0,88 cm und im Mittelwert 1,42 vs 1,00 cm. Die unummantelten Strahler wanderten also deutlich weiter von ihrer geplanten Positionierung ab und schienen demnach einen schlechteren Halt im Gewebe zu haben.

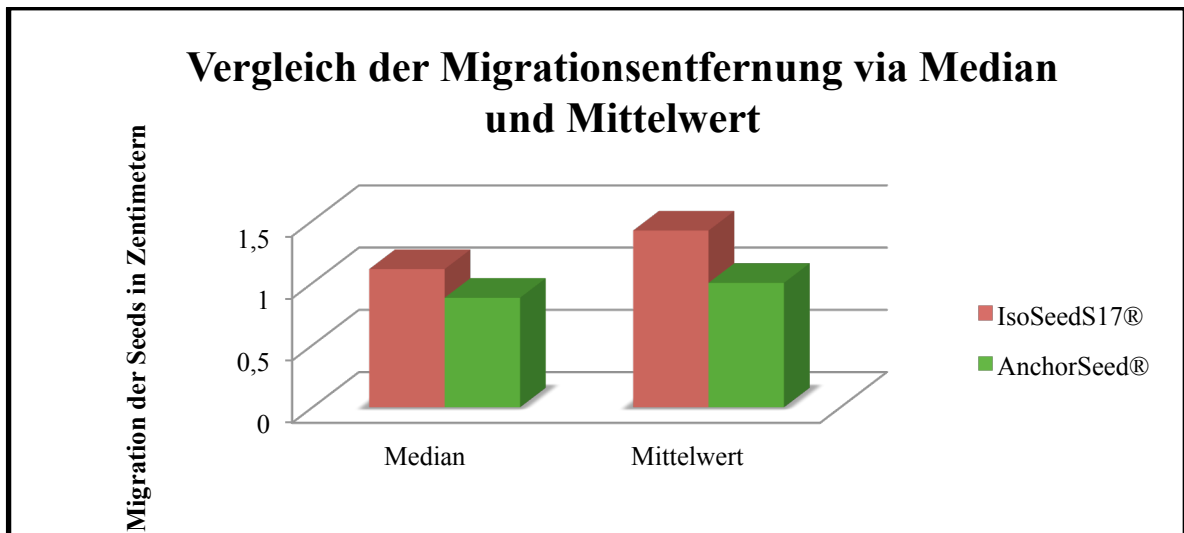


Abb. 38 Balkendiagramm über die Entfernung, die die abgewanderten Seeds in Korrespondenz zur geplanten Positionierung zurückgelegt haben. Es wurden die beiden Seedgruppen hinsichtlich ihrer medianen und mittleren Abwanderungsentfernung verglichen.

3.7 Zeitabhängigkeit der Seed-Migration in den einzelnen CT-Datensätzen $\geq 0,5$ cm

Es wurde untersucht, inwieweit es Migrationsunterschiede der abgewanderten Seeds in den jeweiligen CT-Daten, CT1 (direkt nach Implantation) und CT2 (4 Wochen nach Implantation), gab. Die Migrationsdefinition wurde ab einer Entfernung von mindestens $\geq 0,5$ cm festgelegt. Hierfür wurde notiert, in welchem Computertomografie-Datensatz die maximale Anzahl der pro Patient migrierten Strahler aufzufinden war. Bei der IsoSeedS17® implantierten Kohorte wurden bei je 15 Patienten mehr abgewanderte Strahler im ersten CT-Datensatz, bei weiteren 12 mehr im zweiten CT- und bei 13 Patienten gleich viele in beiden CT-Datensätzen gefunden.

Bei der AnchorSeed® implantierten Kohorte gab es bei 9 Patienten im ersten CT-Datensatz eine vermehrte Stückzahl der migrierten Seeds, bei 12 im zweiten CT-Datensatz und bei weiteren 7 Patienten änderte sich die Anzahl der abgewanderten Strahler nicht zwischen den Aufnahmen der beiden CT-gestützten Nachplanungen.

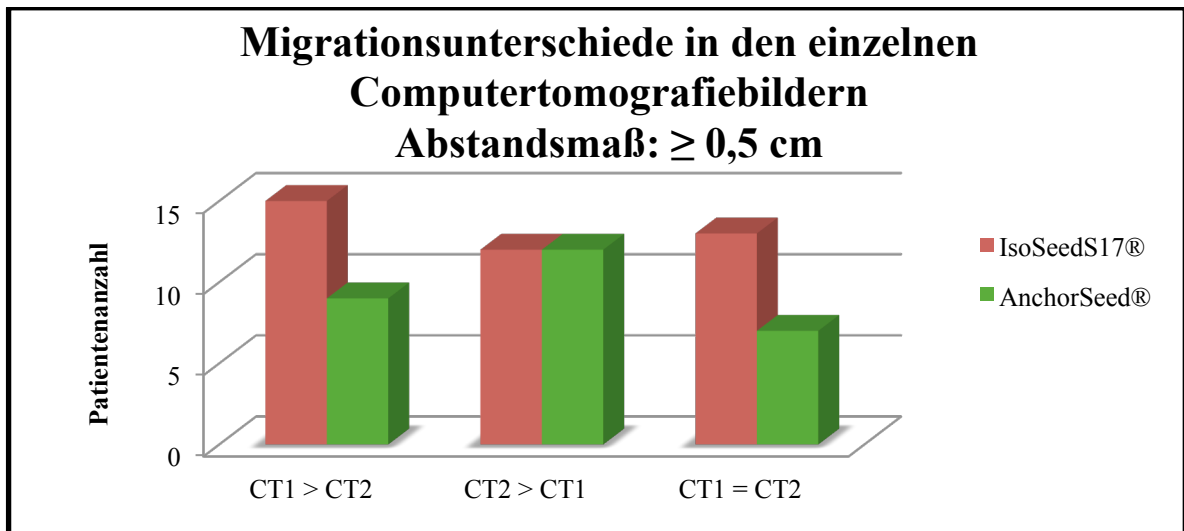


Abb. 39 Zeigt die je größte Anzahl der Wanderung der Seeds in den jeweiligen CT-Bildern 1 (direkt nach der Implantation) oder 2 (ca. 4 Wochen postoperativ). Die ersten zwei Balken geben an, ob bei den betroffenen Patienten im CT1- mehr Seeds gewandert sind als im CT2- Datensatz; die mittleren Balken zeigen, ob im CT2-Datensatz mehr Seeds gewandert sind als im CT1- und die letzten Balken zeigen, ob gleich viele der Strahler in den CT-Datensätzen migrierten. Die Migration wird hier ab einer Entfernung zur geplanten Positionierung von 0,5 cm definiert.

3.7.1 Seeds-Migrationsunterschiede in den einzelnen Computertomografiebildern ≥ 1 cm

Migrationsdefinition für diese Auswertung war eine Abwanderung von mindestens 1 cm der Strahler vom geplanten Ort der Implantation. Bei der IsoSeedS17®-Kohorte gab es bei 12 Patienten mehr Migrationen im ersten, bei 11 mehr im zweiten und bei 8 gleich viele in beiden CT-Datensätzen.

Bei der AnchorSeed®-Kohorte zeigte sich die größte Abwanderungsrate für je vier Patienten im ersten und je vier weiteren im zweiten CT-Datensatz und für 7 Patienten gleichverteilt in den beiden CT-Datensätzen.

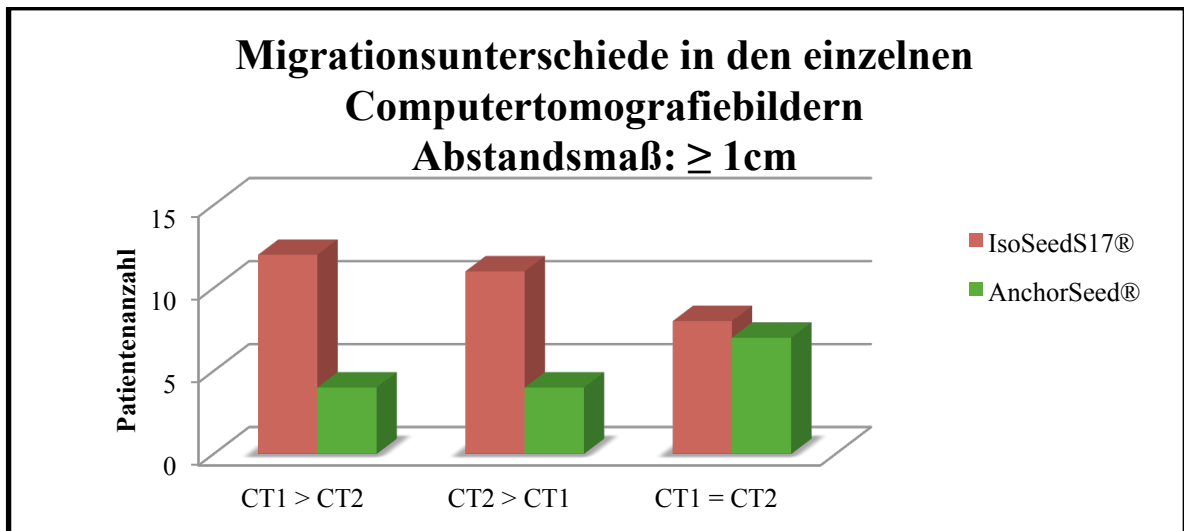


Abb. 40 Zeigt wie *Abbildung 39* den zeitlichen Vergleich der migrierten Seeds in den CT-Datensätzen; diesmal mit einem Mindestabstandsmaß von $\geq 1\text{cm}$.

3.8 Dosimetrie

Die Erhebung der Dosiswerte erfolgte wie oben beschrieben über die Nutzung des Programmes VariSeed®, das mit den Informationen des zweiten CT-Datensatzes der Patientenkohorten arbeitete. Hierbei gilt es darauf hinzuweisen, dass die Aufnahmen ab vier Wochen nach der Seedimplantation angefertigt wurden. Es wurde bereits nachgewiesen, dass es bei einer früheren Aufnahme sonst zu Verfälschungen der Dosismessungen kommen kann, da die Prostata kurz nach der Operation noch angeschwollen sein könnte (Yue et al., 1999). Deshalb wurde bei dieser Arbeit auf die Erhebung der Dosimetriewerte im ersten CT-Datensatz, direkt postoperativ, verzichtet, anders als in der Arbeit von Sarkar et al., 2013. Nach Einzeichnung der Organe Prostata, Rektum und Urethra sowie der Markierung der implantierten Strahler, war das Programm in der Lage, die je auf die Organe abgegebene Strahlung zu bestimmen. Hierbei von Interesse waren die Werte VP, D90P, V100P, V150P, D30U, D10U, D01ccU und D2ccR. Die Ergebnisse wurden separat für die Patienten mit IsoSeedS17®- und AnchorSeed®-Implantaten erhoben. Anschließend wurde mithilfe des Statistik-Programmes SPSS® der Mittelwerte, der Median, der Modus, die Standardabweichung, die Spannweite, das Minimum, das Maximum, die Summe, die 25te und die 75te Perzentile für jeden einzelnen Wert berechnet.

Statistiken IsoSeedS17®-Implantate									
		VP	D90P	V100P	V150P	D30U	D10U	D01ccU	D2ccR
N	Gültig	55	55	55	55	53	53	53	55
	Fehlend	0	0	0	0	2	2	2	0
	Mittelwert	30,18	126,44	24,68	16,05	155,54	182,70	185,23	81,91
	Median	28,43	128,53	23,68	15,80	156,76	180,86	180,58	81,75
	Modus	23,17	82,79 ^a	18,60	4,60 ^a	94,04 ^a	106,57 ^a	106,07 ^a	33,48 ^a
	Standardabweichung	10,29	21,97	8,09	5,51	28,59	36,77	42,55	30,94
	Spannweite	56,21	97,37	38,32	25,83	117,23	166,01	229,33	122,68
	Minimum	12,61	82,79	9,56	4,60	94,04	106,57	106,07	33,48
	Maximum	68,82	180,16	47,88	30,43	211,27	272,58	335,40	156,16
	Summe	1660,17	6954,18	1357,33	882,71	8243,40	9683,33	9817,40	4504,75
Perzentile	25	23,17	107,99	20,07	12,74	131,77	154,02	155,82	56,48
	75	34,87	141,46	28,06	18,48	179,38	206,18	202,76	98,75

Tab. 3 SPSS® Ergebnisse im Vergleich der einzelnen Dosimetriewerte für die mit IsoSeedS17® versorgten Patienten. (a. Mehrere Modi vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.)

Statistiken AnchorSeed®-Implantate									
		VP	D90P	V100P	V150P	D30U	D10U	D01ccU	D2ccR
N	Gültig	46	46	46	46	43	43	43	46
	Fehlend	0	0	0	0	3	3	3	0
	Mittelwert	32,39	138,98	28,55	17,06	147,21	168,40	169,16	94,43
	Median	30,73	139,28	27,68	17,16	147,99	169,44	167,87	94,37
	Modus	15,46 ^a	112,54 ^a	12,47 ^a	7,31 ^a	99,90 ^a	128,51 ^a	120,11 ^a	56,40 ^a
	Standardabweichung	9,67	15,59	8,52	5,26	21,11	20,78	21,37	20,90
	Spannweite	46,21	71,00	40,29	24,86	91,92	90,33	99,13	79,94
	Minimum	15,46	112,54	12,47	7,31	99,90	128,51	120,11	56,40
	Maximum	61,67	183,54	52,76	32,17	191,82	218,84	219,24	136,34
	Summe	1489,93	6392,85	1313,25	784,68	6329,96	7241,33	7273,72	4343,73
Perzentile	25	26,72	125,90	22,60	12,69	129,69	154,04	154,39	77,88
	75	36,27	151,39	33,19	20,53	164,76	180,68	182,66	108,43

Tab. 4 SPSS® Ergebnisse im Vergleich der einzelnen Dosimetriewerte für die mit IsoSeedS17® versorgten Patienten. (a. Mehrere Modi vorhanden. Der kleinste Wert wird angezeigt.)

Auffallend bei den Dosimetriewerten ist, dass teilweise die Urethra Werte D30U, D10U und D01ccU in ihrer Gesamtzahl abweichend sind, was daran liegt, dass die Urethra in diesen CT-Datensätzen nicht eindeutig zu identifizieren war.

Für den nicht parametrischen Wilcoxon Rangsummentest wurde der Medianwert der Dosiswerte genutzt. Unsere aufgestellte Nullhypothese lautet, dass es keinen Unterschied zwischen den Dosiswerten der IsoSeedS17®- und AnchorSeed®-Implantate gibt. Die Alternativhypothese hingegen ist, dass es einen Unterschied gibt und die Dosiswerte somit statistisch signifikant voneinander abweichen.

Als statistisch signifikant definieren wir eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5%, sprich, dass die Ergebnisse der Beispielpatienten unserer Kohorte zu 95% auf die Grundgesamtheit aller Patienten bezogen werden kann.

Ränge				
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme
D90PAnchor – D90PBebig	Negative Ränge	12 ^a	17,00	204,00
	Positive Ränge	34 ^b	25,79	877,00
	Bindungen	0 ^c		
	Gesamt	46		
VProstataAnchor – VProstataBebig	Negative Ränge	18 ^d	24,69	444,50
	Positive Ränge	28 ^e	22,73	636,50
	Bindungen	0 ^f		
	Gesamt	46		
V100PAnchor – V100PBebig	Negative Ränge	15 ^g	23,33	350,00
	Positive Ränge	31 ^h	23,58	731,00
	Bindungen	0 ⁱ		
	Gesamt	46		
V150PAnchor – V150PBebig	Negative Ränge	20 ^j	23,90	478,00
	Positive Ränge	26 ^k	23,19	603,00
	Bindungen	0 ^l		
	Gesamt	46		
D30UAnchor – D30UBebig	Negative Ränge	25 ^m	22,72	568,00
	Positive Ränge	18 ⁿ	21,00	378,00
	Bindungen	0 ^o		
	Gesamt	43		
D10UAnchor – D10UBebig	Negative Ränge	25 ^p	24,80	620,00
	Positive Ränge	18 ^q	18,11	326,00
	Bindungen	0 ^r		
	Gesamt	43		
D01ccUAnchor – D01ccUBebig	Negative Ränge	25 ^s	25,28	632,00
	Positive Ränge	18 ^t	17,44	314,00
	Bindungen	0 ^u		
	Gesamt	43		
D2ccRAnchor – D2ccRBebig	Negative Ränge	17 ^v	19,35	329,00
	Positive Ränge	29 ^w	25,93	752,00
	Bindungen	0 ^x		
	Gesamt	46		

Tab. 5 Wilcoxonanalyse mit Hilfe des Programmes SPSS. Es zeigt die positiven und negativen Ränge der jeweiligen Dosiswerte für die verschiedenen Seedstypen im Vergleich.

Statistik für Test ^a				
	D90PAnchor - D90PBebig	VProstataAnchor - VProstataBebig	V100PAnchor - V100PBebig	V150PAnchor - V150PBebig
Z	-3,676 ^b	-1,049 ^b	-2,081 ^b	-,683 ^b
Asymptotische Signifikanz/ p- Wert (2-seitig)	,000	,294	,037	,495
Statistik für Test ^a				
	D30UAnchor - D30UBebig	D10UAnchor - D10UBebig	D01ccUAnchor - D01ccUBebig	D2ccRAnchor - D2ccRBebig
Z	-1,147 ^c	-1,775 ^c	-1,920 ^c	-2,311 ^b
Asymptotische Signifikanz/ p- Wert (2-seitig)	,251	,076	,055	,021

Tab. 6 Statistisches Ergebnis der Wilcoxonanalyse mit Hilfe des Programmes SPSS. Es zeigt die statistische Signifikanz der Ergebnisse für die einzelnen Dosiswerte im Vergleich. (a. Wilcoxon-Test, b. Basiert auf negativen Rängen, c. Basiert auf positiven Rängen)

Für unsere Wilcoxon Analyse ergab sich, dass es signifikante Unterschiede zwischen den D90-, den V100- und den D2ccR-Werten der einzelnen Seedtypen gibt. Bei der Analyse der D90-Werte zeigt sich, dass die positive Rangsumme höher ist als die negative und somit im Vergleich der Dosiswert der AnchorSeed®-Implantate größer ist als der D90-Wert der IsoSeedS17®- Implantate. Dies bedeutet, dass das Ergebnisse statistisch signifikant ist, was auch das Signifikanzniveau von $p < ,001$ zeigt. Ebenfalls höhere Werte erreichte der AnchorSeed®-Typ bei den V100P- aber auch den D2ccR-Werten, die ebenfalls signifikant sind mit p-Werten von $\leq ,037$ und $\leq ,021$. Auf die genaue Bedeutung der einzelnen Werte für den Patienten wird in der Diskussion eingegangen.

Nicht signifikante Ergebnisse zwischen den Strahlungsergebnissen gab es hingegen bei den VProstata- ($p \leq ,294$), V150P- ($p \leq ,495$), D30U ($p \leq ,251$), D10U- ($p \leq ,076$) und D01ccU-Werten ($p \leq ,055$). Hier unterscheiden sich die ummantelten und unummantelten Seeds dementsprechend nicht wesentlich in den Dosisparametern

4. Diskussion

4.1 Seeds-Migrationsrate $\geq 0,5$ cm vom IsoSeedS17®- und AnchorSeed®-Typ im Vergleich

Mithilfe der Computertomografie und der MATLAB gestützten Datenauswertung der verschiedenen Seeds-Implantate vom IsoSeedS17®- und AnchorSeed®-Typ konnten wir zeigen, dass es zwischen den verschiedenen Seedtypen hinsichtlich ihrer prozentualen Migrationsanzahl nahezu keine Unterschiede gibt. Vorerst ließen die Auswertung in Abbildungen 22 und 26 darauf schließen, dass die nicht ummantelten IsoSeedS17®-Implantate den ummantelten AnchorSeed®-Typ aufgrund der höheren Abwanderungsrate pro Patient, 73% im Gegensatz zu 61%, unterlegen wären. Dank der in Relationssetzung der insgesamt implantierten Seeds zu den numerisch migrierten Strahlern, fiel jedoch auf, dass es beim unummantelten in 5% und beim ummantelten Typ in 4% der Fälle zu einem unerwünschten Wandern der aktiven Stifte kam und somit auf den einzelnen Seed betrachtet keine nennenswerte Unterschiede in der Anzahl des Wanderverhaltens vorhanden sind. Ursächlich für das anfangs herausragendere Ergebnis könnte zum Einen sein, dass von den unummantelten Seeds insgesamt mehr implantiert wurden, 2636 im Gegensatz zu 2379, und somit die Chance für eine Abwanderung höher war. Hierbei gilt es noch einmal darauf hinzuweisen, dass die verwendeten Seedtypen in ihren Strahlungseigenschaften fast identisch sind. Zum Anderen könnte es daran liegen, dass, wie in Abbildung 30 gezeigt, bei den IsoSeedS17®-Implantaten meistens nur ein oder zwei Seeds migrierten. Bei den AnchorSeed®-Implantaten hingegen wanderten häufiger drei oder vier Seeds pro Patient. Dieses fällt auf die relative Anzahl aller implantierten Seeds gesehen deutlicher ins Gewicht und führte offensichtlich zu einem prozentualen Ausgleich.

Die statistische Chance als Patient mit unummantelten Implantaten eine Abwanderung eines Seeds zu erleiden, ist größer als beim ummantelten Implantat. Prozentual gesehen wandern die Seeds aber nahezu genauso häufig. Es bleibt zu überprüfen, ob eine zahlenmäßig größere Abwanderung der AnchorSeed®-Implantate pro Prostata für das Individuum schädlicher sind, da vermehrt gesundes und nicht für die Therapie geplantes Gewebe bestrahlt wird, als wenn nur ein oder zwei Seeds migrieren und gutartige Zellen schädigen, oder ob die Auswirkungen vernachlässigbar gering sind und nicht im derartigen

Ausmaße mit der Anzahl der Strahlerquellen korrelieren. Die Literatur hingegen weist darauf hin, dass eine Abwanderung für den Patienten keine nennenswerte Strahlenschädigung für das umliegende Gewebe zur Folge hat (Sugawara et al., 2009), es jedoch zu Folgeschäden kommen kann, wie in 4.5 beschrieben.

Eine scheinbare Abwanderung der implantierten Seeds kann jedoch auch dann zustande kommen, wenn es zu einer fehlerhaften Implantation kommt, die Strahler also nicht da abgelegt werden können, wo sie präoperativ geplant waren, zum Beispiel wegen einer Fehlplatzierungen aufgrund von ungewollten Bewegungen der Implantationsnadeln oder des Patienten.

4.1.1 Seeds-Migrationsrate ≥ 1 cm vom IsoSeedS17®- und AnchorSeed®-Typ im Vergleich

Die Ergebnisse dieser Auswertungen verhalten sich ähnlich wie die in 4.1 Insgesamt kam es zu weniger Abwanderungen von Seeds als bei Auswertungen mit dem 0.5 cm Abstandsmaß. An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass die Seeds lediglich eine Länge von 0,45 cm besitzen und eine Mindestentfernung der Seeds von ≥ 1 cm wahrscheinlich besser als Beschreibung für das Migrationsverhalten von Seeds geeignet ist als ein Abstandsmaß von 0.5cm. Kleine Schwankungen bei der Positionierung von Seeds kommen leicht vor und werden bei einem zu kleinen Abstandsmaß (≤ 0.5 cm) als Migration gewertet.

Bei 56% der vom IsoSeedS17®-Typ implantierten Patienten kam es zu Migrationen, während nur 33% von den mit AnchorSeed®-Typen versorgten Patienten betroffen waren. Berücksichtigt man aber wieder die Anzahl der insgesamt implantierten Seeds und setzt diese in Relation, so ergibt sich auch hier nahezu kein Unterschied. Bei allen implantierten Seeds vom unummantelten Typ wanderten 3%, während vom ummantelten 2% wanderten. Es lässt sich folglich festhalten, dass für den einzelnen Patienten -unabhängig von der Definition der Migrationsdistanz- die Chance von einer Migration betroffen zu sein bei dem IsoSeedS17®-Typ um 1% größer als beim AnchorSeed®-Typ ist.

4.2 Richtung der migrierten Seeds $\geq 0,5$ cm

In der Literatur ist die Verlagerung einzelner Seeds in die Lunge, die Koronararterien, dem rechten Ventrikel, die Leber, die Nieren und das Becken beschrieben. Die Abwanderung

soll hierbei meist über Venensysteme nach proximal stattfinden (Sugawara et al., 2011/ Miyazawa K. et al., 2012). Die Auswertung der CT-Datensätze unserer Arbeit hingegen zeigte eine hauptsächlichliche Wanderung der Strahler nach posterior und fußwärts, was mit der Literatur nicht übereinstimmt. Eine mögliche Ursache für diese Disparitäten könnten irreführende Messergebnisse sein, denn wie bereits erwähnt, ist der Mittelpunkt der Prostata im dreidimensionalen Raum der Bezugspunkt für die einzelnen Messungen. Sprich auch die geringste Wanderung der Strahler über diesen Punkt hinaus wird als Abwanderung in eine Richtung gewertet. Dabei könnten sich die Seeds dennoch innerhalb der Prostata befinden, aber außerhalb der gewollten Geometrie. Eine anschließende Migration bei Erreichen des Venensystems nach proximal ist dabei nicht ausgeschlossen. Es könnte des Weiteren auch darauf beruhen, dass in unseren Kohorten überwiegend eine Abwanderung entgegen der bisher gezeigten Richtungen stattfand. Für eine detaillierte Aufschlüsselung der Migration wären weitere CT-Datensätze nach mehreren Monaten hilfreich und eine Erweiterung des Bildaufschnittes auf den gesamten Korpus des Patienten, dies würde jedoch zu einer enormen Strahlenbelastung des Probanden führen und stände in keinem Schaden-Nutzen-Verhältnis.

4.2.1 Richtung der migrierten Seeds ≥ 1 cm

Die Ergebnisse sind von der Tendenz ähnlich wie in 4.2. Die Verteilung ändert sich also nicht aufgrund der Definition der Abwanderung. Auch hier liegt die größte Abwanderungstendenz im posterioren und kaudalen Bereich. Theorien hierzu sind dem obigen Teil zu entnehmen. Wie bei den ab 0,5 cm migrierten Seeds ist die Verteilung zwischen rechts und links nahezu identisch.

4.3 Entfernung der migrierten Seeds zur vorgesehenen Positionierung

Für den Vergleich der beiden Strahlertypen vom IsoSeedS17®- und AnchorSeed®-Design war neben der Fragestellung, ob die ummantelten weniger wandern als die unummantelten, auch die Frage von Interesse, ob die Strahler mit der Polymerschicht bei Migration eine geringere Strecke zurücklegen, da sie aufgrund ihrer Oberflächenbeschaffenheit eventuell besser am umliegenden Gewebe haften. Abbildung 37 zeigt, dass es zwischen den einzelnen Seedstypen kaum Unterschiede in der zurückgelegten Entfernung der abgewanderten Strahler gibt. Der Großteil legte eine Strecke von bis zu zwei Zentimeter

zurück, nur sehr vereinzelt wurden Entfernungen von bis zu sieben Zentimetern erreicht, wobei diese hauptsächlich den IsoSeedS17®-Typ betrafen. Eine generelle Aussage darüber, dass die ummantelten eine geringere Wanderstrecke zurücklegen als die unummantelten lässt sich anhand dieser Grafik folglich nicht treffen. Fasst man nun aber alle abgewanderten Seeds der einzelnen Typen zusammen und berechnet für sie den Median und den Mittelwert der Migrationsentfernung, so stellt man fest, dass die Seeds vom IsoSeedS17®-Typ größere Entfernungen zurücklegen als die Seeds vom AnchorSeed®-Typ. Es stehen hier ein Mittelwert und Median von 1,42 cm und 1,11 cm gegen den Mittelwert und Median vom ummantelten Typ von 1,00 cm und 0,88 cm gegenüber. Festzuhalten bleibt, dass die IsoSeedS17®- Implantate im Durchschnitt und Median weiter wandern. Zur Anschauung hierfür kann Abbildung 38 herangezogen werden.

4.4 Seeds-Migrationsunterschiede im zeitlichen Vergleich zwischen den einzelnen Computertomografiebildern

Der Ursprungsgedanke für die Untersuchung dieses Parameters war es, herauszufinden, ob es nach einem Zeitraum von ungefähr vier Wochen, also dem freien Intervall zwischen der Aufnahme vom CT-Datensatz 1 und 2, zu einer erhöhten Anzahl von abgewanderten Seeds kommt oder ob die Migration direkt nach der Implantation eintritt und dann abgeschlossen ist. Die Ergebnisse wurden wieder für jeden Seedtyp einzeln erhoben und anschließend verglichen. Beim IsoSeedS17®-Typ gab es, wie Abbildung 39 zeigt, kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Möglichkeiten; 15 Patienten hatten im ersten CT-Datensatz, 12 im zweiten CT-Datensatz und 13 auf beiden CT-Datensätzen eine identische Anzahl abgewanderter aktiver Strahler. Beim AnchorSeed®-Typ zeigten 9 Patienten mehr Abwanderungen im ersten, 12 mehr im zweiten CT-Datensatz und 7 gleich viele in beiden CT-Datensätzen. Lediglich beim AnchorSeed®-Typ scheint es eine Häufung der maximalen Anzahl der migrierten Seeds in den Computertomografiedaten nach 4 Wochen zu geben. Vergleicht man die Ergebnisse nun wie in Abbildung 40 mit denen aus der zweiten Untersuchungsgruppe mit der minimalen Migration von 1 cm, so fällt auf, dass hier bei den IsoSeedS17®-Typen 12 Patienten mehr Abwanderungen im ersten CT hatten, 11 mehr im zweiten und 8 gleich viele in beiden CT-Datensätzen. Bei den AnchorSeed®-Typ implantierten Patienten hatten 4 entweder mehr abgewanderte Strahler im ersten oder

zweiten CT und 7 Patienten in beiden CTs gleich viele migrierte Seeds. Die Untersuchung zeigt also, dass die Migration von aktiven Strahlern unabhängig von der zeitlichen Spanne von vier Wochen ist. Über einen länger gewählten Zeitraum kann hingegen keine Aussage getroffen werden. Ein Punkt, der zu Unsicherheiten in dem Ergebnis führen könnte, ist die Tatsache, dass eventuell nicht alle abgewanderten Seeds im CT-Datensatz erfasst wurden, da sie sich nicht mehr im Aufnahmeausschnitt befanden und zum Beispiel in die in 4.1 genannten Lokalisationen migriert sind.

4.5 Auswirkung der Seed-Migration auf die Dosis und somit den Therapieerfolg

Um die Ergebnisse vergleichbar zu machen und sich der Tragweite bewusst zu werden, haben wir uns angesehen, wie sich die Dosiswerte für die einzelnen Organe Urethra, Rektum und Prostata verändert haben. Sprich, ob die Wanderung der Seeds mit der ins Gewebe abgegebenen Dosis korreliert. Das ist das entscheidende in unserer Studie messbare Kriterium für den Therapieerfolg.

In dem Vergleich der einzelnen Dosiswerte fiel auf, dass nur die D90-, die V100P- und die D2ccrR- Werte unter dem 5% Signifikanzniveau lagen und somit statistisch relevant sind und hier in die Diskussion mit einbezogen werden. Der AnchorSeed®-Typ zeigte im Vergleich zum IsoSeedS17®-Typ höhere Werte für alle drei Dosiswerte.

Für den D90-Wert, also die Dosis, die 90% des zu bestrahlenden Prostatagewebes abdeckt, war der p-Wert mit $<0,001$ hoch signifikant. Das bedeutet eine Steigerung des therapeutischen Nutzens für den Patienten, da bereits in anderen Arbeiten gezeigt werden konnte, dass es einen positiven linearen Zusammenhang zwischen der Dosis und der rückfallfreien Überlebenszeit der Patienten gibt. Allerdings wird auch immer wieder darauf hingewiesen, dass sich dieses Ergebnis besonders dann zeigt, wenn die Patienten eine Dosis von über 140 Gray erhalten, was im Durchschnitt weder bei unseren AnchorSeed®- (Mittelwert: 138,98 Gray) noch bei unseren IsoSeedS17®-Patienten (Mittelwert: 126,44 Gray) der Fall war (Stock et al., 1998) (Kollmeier et al., 2003), auch wenn die AnchorSeed®-Kohorte dichter an diesem beschriebenen Sollwert liegt. Die Spannweite reichte von einem Minimum von 112,54 Gray bis 183,54 Gray für den ummantelten Typ, während der unummantelte bereits einen Minimumwert von 82,79 Gray und eine Maximum von 180,16 Gray zeigte, also gerade in den niedrigeren Dosiswerten deutlicher

abwich und somit eher einen negativen Einfluss auf das therapeutische Resultat der Patienten haben könnte.

Der V100P-Wert gibt das Volumen der Prostata an, in dem 100% der verordneten Strahlung ankommen. Dieses Volumen sollte möglichst groß sein, damit die Strahlung auch dort ankommt, wo sie den bestmöglichen Nutzen für die Behandlung hat, aber sich dennoch auf das zu bestrahlende Gewebe beschränken und nicht gutartiges, peripheres schädigen. Die mit den AnchorSeed®-Typen behandelten Patienten wiesen hier eine statistisch signifikant höhere Strahlung auf ($p \leq 0,037$), im Median 27,68 % im Vergleich zu 23,68 % beim IsoSeedS17®-Typ. Literarische Angaben weisen jedoch darauf hin, dass der D90-Wert aussagekräftiger als der V100P-Wert sei (Lee et al., 2004).

Der letzte signifikante Wert ist in der Auswertung der D2ccR-Werte ($p \leq 0,021$). Dieser gibt die kleinste Dosis in Gray an, mit der 2 Kubikzentimeter des Rektums bestrahlt werden. Da das Rektum kein zu bestrahlendes Gewebe ist, handelt es sich hier um eine Dosis, die man möglichst minimieren sollte. Auch hier wies der AnchorSeed®-Typ im Vergleich höhere Werte auf (Median: 94,37 Gray vs. 81,75 Gray).

Für die anderen Werte VProstata ($p \leq 0,294$), V150P ($p \leq 0,495$), D30U ($p \leq 0,251$), D10U ($p \leq 0,076$) und D01ccR ($p \leq 0,021$) ergab sich statistisch gesehen kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Seedsgruppen; es ist also davon auszugehen, dass sich für den Patienten hinsichtlich dieser Dosiswerte keine Vorteile bei einem der beiden Strahlertypen ergeben.

Zusammenfassend lässt sich anhand der Dosiswerte abschätzen, dass die Patienten mit den ummantelten Seeds eine etwas verbesserte Bestrahlung der Prostata erhalten, das Rektum durch den Migrationseffekt sogar ein wenig mehr geschont werden kann.

Der Vergleichsartikel von Badwan et al. (2010) berichtet, dass der D90- und der V100-Wert signifikant höher bei den unummantelten als bei den ummantelten Strahlern sei, was sich mit den Ergebnissen unserer Studie deckt. Diese gaben einen D90-Mittelwert von 108,46 Gray für den ummantelten (vergleiche: 138,98 Gray) und 105,67 Gray für den unummantelten Seed an (vergleiche: 126,44 Gray in unserer Studie.) Es sei an dieser Stelle aber noch einmal darauf hingewiesen, dass das Folge-CT, was für die Auswertung der Dosis von Bedeutung war, in diesem Artikel zwei Stunden nach der Seedimplantation aufgenommen wurde und nicht wie in dieser Arbeit ein zusätzliches von mindestens vier Wochen nach der Operation mit einbezogen wurde. In der Literatur wird aber deutlich darauf hingewiesen, dass Aufnahmen von mindestens 14-30 Tagen postoperativ

zuverlässigere Ergebnisse liefern, da die implantationsbedingte Schwellung der Prostata bis dahin abgeklungen ist (Lee et al., 2004).

In dem aktuellen Vergleichsartikel von Sarkar et al. (2013) hingegen, wurden - wie in dieser Studie - zwei CT-Datensätze angefertigt, eines direkt nach der Implantation der Seeds und eines vier Wochen danach. 100 Patienten erhielten in dieser Studie unummantelte Seeds und 105 ummantelte. Um zu überprüfen, ob es zu Abwanderungen der Strahler in die Lunge oder in das Becken kam, bediente sich die Forschergruppe der Anfertigung von Röntgenbildern. Dies ist zwar für die genaue Datenerfassung der Studie vorteilhaft, aber bedeutet für den Patienten unnötige Strahlung ohne therapeutische Konsequenz, daher wurde in unserer Arbeit darauf verzichtet. Als Ergebnis konnte Sarkar et al. festhalten, dass die Strahlung bei den AnchorSeed®- Implantaten in den 30 Tagen zwischen den CT-Datensätzen konstanter bleibt und es geringere Schwankungen und somit verminderte Einbußen in den therapeutischen Konsequenzen gibt als bei den unummantelten Strahlern. Des Weiteren konnte die Arbeitsgruppe herausarbeiten, dass mit den ummantelten AnchorSeed®-Typen statt 25% nur noch 4% der Strahler ($p < 0,0001$) in das Becken oder die Lunge abwanderten und insgesamt statt 0,5% 0,05% wanderten, wobei nicht näher darauf eingegangen wird, ab welchem Kriterium oder wie viel cm Strecke ein Strahler als migriert gewertet wurde. Festgestellt wurde ebenfalls, dass es in den Dosimetrieergebnissen in den CT1- wesentlich stärkere Schwankungen in den Standardabweichungen gibt als in den CT2-Datensätzen, was gegen die Verwendung von Bildgebungen direkt nach der Seedimplantation spricht.

4.6 Auswirkungen der Seed-Migration für den Patienten

In der Literatur wird beschrieben, dass die Abwanderung von aktiven Seeds keine signifikanten Strahlenfolgen für das umliegende Gewebe zur Folge haben (Sugawara et al., 2011). Dennoch sollte die therapeutische Strahlung möglichst auf das erkrankte Gebiet beschränkt bleiben. Es wird jedoch beschrieben, dass eine Abwanderung der Strahler Folgekrankheiten auslösen kann, auch wenn die Wahrscheinlichkeit hierfür sehr gering sei. Erwähnt werden unter anderem ausgelöste Pneumonien durch in die Lunge gewanderte Seeds (Miura et al., 2008), akute Myokardinfarkte durch Strahler in den rechten Koronararterien (Zhu et al., 2006) und Herzrhythmusstörungen in Zusammenhang mit Migrationen in den rechten Ventrikel (Davis et al., 2000). Allein dies sind Gründe, eine

Migration so gut es geht zu verhindern. Die Gefahr der Migration könnte mit der Prostatagröße, der Anzahl der Implantationsnadeln und der Anzahl der Implantate (Sugawara et al., 2009) korrelieren.

5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, die möglichen Vor- beziehungsweise Nachteile zwischen den bei der Brachytherapie des Prostatakarzinoms verwendeten radioaktiv strahlenden Seeds vom IsoSeedS17®- und AnchorSeed®-Typ in Hinblick auf ihr Migrationsverhalten zu vergleichen. Insbesondere wurde untersucht, ob die mit einer Polymerschicht ummantelten Strahler in den Computertomografiebildern, die direkt nach der Implantation und vier Wochen danach angefertigt wurden, eine geringere Migration aufzeigten, als die unummantelten. Bei der Auswertung der 202 CT-Datensätze der je 55 und 46 Patienten großen Kohorten mittels einer selbstgeschriebenen MATLAB-Software wurde zum einen gezeigt, dass prozentual zur Anzahl der implantierten Seeds gesehen, kein signifikanter Unterschied im Migrationsverhalten der beiden Strahler vorherrscht, jedoch ein höherer prozentualer Anteil der Patienten mit den unummantelten Seedtypen überhaupt von einer Migration betroffen war.

Bei der Fragestellung nach der vom Seedtyp zurückgelegten Entfernung zeigte sich, dass die IsoSeedS17®-Implantate im Median 1,11 cm migrierten, während die AnchorSeed®-Implantate im Median nur 0,88 cm migrierten. Letztere scheinen demnach einen stärkeren Halt im Gewebe zu haben und weniger weit von der geplanten Positionierung abgewandert zu sein. Es wurde des Weiteren untersucht, in welche Richtungen die Seeds beim Verlassen der vorgesehenen Positionierung migrierten. Die Ergebnisse zeigten zwischen den Strahlertypen kaum Unterschiede; sie wanderten hauptsächlich nach posterior und kaudal ab, ein signifikanter Unterschied zwischen einem Links- und Rechtshang war nicht auszumachen. Auch die Zeit als eventuell entscheidender Faktor bestätigte sich nicht. Es konnte in dieser Arbeit nicht bewiesen werden, dass im Vergleich zum ersten CT-Datensatz im zweiten CT-Datensatz, also vier Wochen nach der Implantation, mehr Seeds abwanderten oder generell mehr Patienten von einer Abwanderung betroffen waren.

Zusammenfassend betrachtet zeigte diese Studie, dass es hinsichtlich der Migrationshäufigkeit und -richtung keine signifikanten Unterschiede zwischen den unummantelten IsoSeedS17®- und ummantelten AnchorSeed®-Typ gibt. Es wurde jedoch statistisch belegt, dass die mittlere durch Migration hervorgerufene Entfernung bei den unummantelten Strahlern größer ist und damit die Dosisauslastung in der Prostata etwas geringer ist.

6. Literaturverzeichnis

Davis BJ., Pfeifer EA., Wilson TM., King BF., Eshleman JS., Pisansky TM., Prostate brachytherapy seed migration to the right ventricle found at autopsy following acute cardiac dysrhythmia (2000), 164 (5): 1661

Ferrer M., Guedea F., Suárez JF., de Paula B., Macías V., Mariño A., Hervás A., Herruzo I., Ortiz MJ., Ponce de León J., Sancho G., Boladeras A., Ayala A., Craven-Bratle J., Avila M., Cunillera O., Pardo Y., Alonso J., Aguiló F., Clinically Localized Prostate Cancer. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: Cohort study with a 5year follow-up. *Radiother Oncol.* (2013), doi:pii: S0167-8140 (13) 00295-8

Gaines A., Turner E., Moorman P., Freedland S., Keto C., McPhail M., Grant D., Vidal A., Hoyo C. The association between race and prostate cancer risk on initial biopsy in an equal access, multiethnic cohort. *Cancer Causes Control.* (2014)

Grimm P., Billiet I., Bostwick D., Dicker AP., Frank S., Immerzeel J., Keyes M., Kupelian P., Lee WR., Machtens S., Mayadev J., Moran BJ., Merrick G., Millar J., Roach M., Stock R., Shinohara K., Scholz M., Weber E., Zietman A., Zelefsky M., Wong J., Wentworth S., Vera R., Langley S., Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* (2012), 109 Suppl 1: 22-9

Herbert C, Morris WJ., Hamm J, Lapointe V., McKenzie M., Pickles T., Spadinger I., Keves M., The effect of loose versus stranded seeds on biochemical no evidence of disease in patients with carcinoma of the prostate treated with iodine-125 brachytherapy. (2011), 53 (11), 743-749

Hohenfellner M., Höfner T, Rübber H., Schenck M., Kuchler T., Bamberg M., Deutsche Krebskammer e.V., Der blaue Ratgeber: Prostata Krebs, Antworten. Hilfen. Perspektiven (2008), 26-34

Hoskin PJ., Colombo A., Henry A., Niehoff P., Paulsen Hellebust T., Siebert FA., Kovacs G., GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localised prostate cancer: An update. *Radiother Oncol.* (2013), 107(3): 325-32

Kollmeier M., Stock R., Stone N., Biochemical outcomes after prostate brachytherapy with 5-year minimal follow-up: importance of patient selection and implant quality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2003), 57: 645-653

Kraywinkel K., Lehnert M., Bertram H., Ptok C., Semjonow A., Hense H.-W. epidemiologisches Krebsregister NRW, Schwerpunktbericht 1: Prostatakrebs (2006), 7-10

Lee W., Permanent Prostate Brachytherapy: The Significance of Postimplant Dosimetry (2004), 6 (Suppl 4): S49 – S56

Miura N., Kusuhara Y., Numata K., Shirato A., Hashine K., Sumiyoshi Y., Kataoka M., Takechi S., Radiation Pneumonitis Caused by a Migrated Brachytherapy Seed Lodged in the Lung (2008), 38 (9): 623-625.

Miyazawa K., Matoba M., Minato H., Morita N., Chikazawa I., Ota K., Tokunaga K., Tonami H., Nojima T., Suzuki K. Seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds: analysis of its incidence and risk factors. *Jpn J Radiol.* (2012) 30(8): 635-641.

Moorrees J., Lawson J., Marcu L. Assessment of I-125 seed implant accuracy when using the live-planning technique for low dose rate prostate brachytherapy (2012), 10.1186/1748-717X-7-196

Murray L., Henry A., Hoskin P., Siebert F.A., Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol.* (2014), 110(2): 213-28

Pienta KJ., Demers R., Hoff M., Kau TY., Montie JE., Severson RK. Effect of age and race on the survival of men with prostate cancer in the Metropolitan Detroit tricounty area, 1973 to 1987. *Urology.* (1995), 45(1): 93-101

Sarkar A., Donavanik V., Zhang I., Chen H., Koprowski C., Hanlon A., Mourtada F., Strasser J., Raben A. Prostate implant dosimetric outcomes and migration patterns between bio-absorbable coated and uncoated brachytherapy seeds. *Brachytherapy.* (2013 Jul-Aug), 12(4): 356-61

Staník M., Capák I., Macík D., Vašina J., Lžičařová E., Jarkovský J., Sustr M., Miklánek D., Doležel J. Sentinel lymph node dissection combined with meticulous histology increases the detection rate of nodal metastases in prostate cancer. *Int Urol Nephrol.* (2014) PubMed PMID: 24682846.

Stock R., Stone N., Tabert A., et al. A doseresponse study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (1998), 41: 101-108

Sugawara A., Nakashima J., Kunieda E., Nagata H., Mizuno R., Seki S., Shiraishi Y., Kouta R., Oya M., Shigematsu N., Incidence of seed migration to the chest, abdomen, and pelvis after transperineal interstitial prostate brachytherapy with loose 125I seeds (2011), 6:130

Sugawara A., Nakashima J., Shigematsu N., Kunieda E., Kubo A., Prediction of seed migration after transperineal interstitial prostate brachytherapy with I-125 free seeds (2009), 8 (1): 52-6

Weiland F., von dem Hagen S., Raue W., Nagel G., Wesemann S., Hansmeier T. Onmeda-Reaktion, Prostatakrebs (2012)

Yue N., Dicker A., Nath R., Waterman F., The impact of edema on planning 125I and 103Pd prostate implants (1999), 26(5):763-7

Zhu AX., Wallner KE., Frivold GP., Ferry D., Jutzy KR., Foster GP., Prostate brachytherapy seed migration to the right coronary artery associated with an acute myocardial infarction (2008), 5 (4): 262-5

[1] Screenshot aus dem Programm VariSeed®, das in der Klinik für Strahlentherapie im UKSH für die Planung und Darstellung der Seedimplantation verwendet wird

[2] Intraoperative Fotografie aus dem Uniklinikum Kiel, Institut für Strahlentherapie

[3] Badwan H., Shanahan A., Adams M., Shanahan T., Mueller P., Markwell S., Tarter T., AnchorSeed for the reduction of source movement in prostate brachytherapy with the Mick applicator implant technique (2010), 23-26, Fig. 2

[4] Kleine M., Visualisierung unterschiedlicher Seedmodelle zur Permanentimplantation im transrektalen Ultraschall (2009), 10, Abb. 11

[5] Screenshot aus der Programmiersprache für das Programm MATLAB

[6] Screenshot aus dem Programm MATLAB

7. Anhang

7.1 Fußnotenerklärung zu Abb. 14

- a. $D90PAnchor < D90PBebig$
- b. $D90PAnchor > D90PBebig$
- c. $D90PAnchor = D90PBebig$
- d. $VProstataAnchor < VProstataBebig$
- e. $VProstataAnchor > VProstataBebig$
- f. $VProstataAnchor = VProstataBebig$
- g. $V100PAnchor < V100PBebig$
- h. $V100PAnchor > V100PBebig$
- i. $V100PAnchor = V100PBebig$
- j. $V150PAnchor < V150PBebig$
- k. $V150PAnchor > V150PBebig$
- l. $V150PAnchor = V150PBebig$
- m. $D30UAnchor < D30UBebig$
- n. $D30UAnchor > D30UBebig$
- o. $D30UAnchor = D30UBebig$
- p. $D10UAnchor < D10UBebig$
- q. $D10UAnchor > D10UBebig$
- r. $D10UAnchor = D10UBebig$
- s. $D01ccUAnchor < D01ccUBebig$
- t. $D01ccUAnchor > D01ccUBebig$
- u. $D01ccUAnchor = D01ccUBebig$
- v. $D2ccRAnchor < D2ccRBebig$
- w. $D2ccRAnchor > D2ccRBebig$
- x. $D2ccRAnchor = D2ccRBebig$

Migration of coated and non-coated seed types at day zero and after four weeks after LDR prostate implant

Frank-André Siebert¹, Alexandra Arndt¹, Ping Jiang¹, Jürgen Dunst¹
¹UKSH, Clinic of Radiotherapy, Arnold-Heller-Str. 3, Haus 50, Kiel, Germany

Purpose

To investigate the migration of coated and non-coated seed types in low dose rate brachytherapy of the prostate.

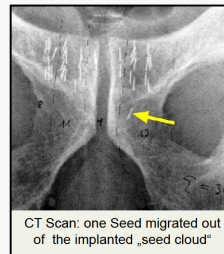
Methods

Two different seed models were implanted in prostate cancer patients between 2006 and 2012. Either the seed model IsoSeed-S17 (Eckert&Ziegler Bebig, Berlin, Germany) or the AnchorSeed (BioCompatibles Inc., Oxford, UK) was used for one patient. The AnchorSeed type has a bio compatible coating to minimize seed migration.

In our cohort 55 patients were implanted with the S17 type, 46 with the AnchorSeed; both as single seeds by a Mick applicator. One experienced operator performed all implants with a prescription dose of 145 Gy and single activity per seed of 0.5 mCi. Post planning CT scans were acquired on all patients one to four hours after the implant (CT1), followed by another CT scan after four weeks (CT2).

Seed reconstruction in the CT data sets was carried out using the VariSeed 8 treatment planning software (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA). The coordinates of the seed centers were exported and loaded into an inhouse ATLAB routine (Mathworks, Natick, MA). In that software the Euclidian distance between migrated seeds outside the implanted "seed cloud" in cranial direction was determined.

The minimal distance when a source was labeled "migrated" was set at 1.0 cm. Locations and distances to the "seed cloud" were evaluated for all migrated sources for the two CT data sets.



CT Scan: one Seed migrated out of the implanted „seed cloud“



Results

Seed migrations were found in 21 (IsoSeed-S17), respectively 12 (AnchorSeeds), patients for the two cohorts for CT1. For the CT2 13 patients showed migrated seeds for both source types.

Mean number of migrated seeds was 1.67, respectively 1.92, for CT1 and 1.92, respectively 1.62 for CT2. In the table the mean distances of migrated sources to the "seed cloud" are shown.

	S17 (CT1)	AnchorSeed (CT1)	S17 (CT2)	AnchorSeed (CT2)
No. of patients with seed migrations	35 (38%)	12 (26%)	13 (24%)	13 (28%)
Overall number of migrated seeds	35	23	25	21
Mean number of migrated seeds (SD: 1.17)	1.67	1.92 (SD: 1.19)	1.92 (SD: 1.21)	1.62 (SD: 1.21)
Mean distance of migrated seeds to "seed cloud" (SD: 1.24)	1.87	1.19 (SD: 0.25)	1.86 (SD: 0.90)	1.21 (SD: 0.37)

It is remarkable that mean distances for the AnchorSeed type are smaller than for the IsoSeed S17. Moreover the standard deviations for this parameter are higher for the S17 model.

Conclusion

It could be found that seed migration of single seed implants can be reduced with usage of coated seed types. Nevertheless, migrations were still observed with coated sources.

The fact that the number of seed migrations is decreased after four weeks (for both seed types) is amazing and must be evaluated further.

Das Poster wurde während der ESTRO33 vom 04.-08. April 2014 in Wien unter der Plakatnummer 1508-P veröffentlicht.

8. Danksagung

Mein großer Dank gebührt Herrn PD. Dr. rer. nat. F.-A. Siebert für die kompetente, warmherzige und fachspezifische Betreuung während meiner Arbeit. Er zeigte mir nicht nur die einzelnen Arbeitsschritte, sondern überließ mir freundlicherweise auch die Fragestellung, das Material und einen Arbeitsplatz. Bei Fragen war er stets erreichbar und half mit konstruktiver Kritik an der richtigen Stelle.

Des Weiteren möchte ich der Bundeswehr meinen Dank aussprechen, die mir insbesondere durch die finanzielle Unterstützung ermöglicht hat, mich während der gesamten Zeit voll und ganz auf mein Studium konzentrieren zu können.

9. Lebenslauf

Angaben zur Person

Name	Alexandra Arndt
Geburtsdatum	15.09.1988
Geburtsort	Oranienburg
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch

Schulbildung

1995-1999	Grundschule Ellerau
1999-2008	Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasium Quickborn

Studium

10/2008	Studium der Humanmedizin, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
2010	Physikum/ 1. Staatsexamen
2012	Beginn der Dissertation in der Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum S-H, Campus Kiel
2014	2. Staatsexamen, Approbation als Ärztin

Berufsbildung

2008	Eintritt in die Bundeswehr als Sanitätsoffizier
2015	Assistenzärztin in dem Bundeswehrzentral Krankenhaus Koblenz, Fachbereich Psychiatrie und Psychotherapie

Kiel, den 31.03.2015

Unterschrift