

Fontys Paramedische Hogeschool

Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken

Kwaliteit van leven bij prostaatkankerpatiënten behandeld met brachytherapie

Jens Hegger
2114042

Begeleider: Esther Bloemen

Opdrachtgever: Instituut Verbeeten/ Marion Essers

Januari 2016

Voorwoord

Dit onderzoek is uitgevoerd in het kader van mijn afstuderen aan de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT). Het onderzoek en de verslaglegging heeft plaatsgevonden van augustus 2015 tot en met januari 2016.

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van Instituut Verbeeten. In samenwerking met Marion Essers (afstudeerbegeleidster) en Jurrian van der Werf (praktijkbegeleider) is de onderzoeksvraag voor dit onderzoek tot stand gekomen. Tijdens het gehele traject heb ik gebruik kunnen maken van de kennis en ervaring rondom het uitvoeren en de verslaglegging van een onderzoek van Marion en Jurrian. Daarnaast heeft Esther Bloemen mij ondersteund vanuit de Fontys paramedische hogeschool bij het uitvoeren en de verslaglegging van dit onderzoek.

Hierbij wil ik mijn begeleiders bedanken voor de fijne begeleiding, hulp en ondersteuning tijdens mijn afstudeertraject. Daarnaast wil ik alle medewerkers van Instituut Verbeeten bedanken voor de hulp en kennis waar ik gebruik van mocht maken. Een speciaal woord van dank voor Willian Smits (praktijkbegeleidster), Richard Hamelink (laborant brachytherapie), Emma van de Borne (laborant brachytherapie) en A.M. Engelen (radiotherapeut-oncoloog).

Daarnaast bedank ik mijn medestudenten en docenten en overige begeleiders die mij feedback hebben gegeven of waarmee ik heb kunnen overleggen met betrekking tot mijn onderzoek. Daarnaast bedank ik mijn ouders voor hun steun tijdens mijn gehele studie en het afstuderen in het bijzonder.

Inhoudsopgave

Voorwoord	1
Inhoudsopgave	2
Samenvatting.....	3
Nederlands	3
Engels.....	4
Inleiding	5
Methode	7
Onderzoeksdesign	7
Patiëntenpopulatie	7
Meetinstrumenten	7
Data-verzameling	8
Data-analyse.....	9
Ethische paragraaf	11
Resultaten	12
Onderzoekspopulatie	12
Kwaliteit van leven als functie van wel of geen NHT	12
Kwaliteit van leven in functie van tijd.....	13
Dosis.....	16
Verband kwaliteit van leven met dosis OAR.....	16
Discussie	17
Conclusie	19
Literatuur	20
 Bijlagen	 1
Bijlage I: EORTC-QLQ-C30 versie 3.0.....	2
Bijlage II: EORTC-QLQ-PR25	4
Bijlage III: Geheimhoudingsverklaring.....	6
Bijlage IV: Resultaten correlatietests	9
Bijlage V: Resultaten Wilcoxon signed rank test	11

Samenvatting

Nederlands

Inleiding

Een van de verschillende behandelmethodes voor laag risico prostaatcarcinomen is permanente low-dose rate (LDR) brachytherapie (BT). Doormiddel van vragenlijsten op verschillende meetmomenten kunnen bijwerkingen (urinaire klachten, darmklachten en de globale gezondheidsstatus) van de patiënt worden geregistreerd. Dit onderzoek kijkt of er een verband is tussen de dosis die de Organs at Risk (OAR), rectum en urethra, ontvangen en de kwaliteit van leven bij prostaatkankerpatiënten behandeld met LDR-BT.

Methode

In dit kwantitatief retrospectief onderzoek zijn 332 patiënten geïnccludeerd, waarbij jodiumzaadjes in de prostaat zijn geïmplanteerd. Op vier verschillende meetmomenten (preoperatief, na 6 weken, 3 maanden en 1 jaar) hebben deze patiënten twee vragenlijsten, ontwikkeld door European Organization for Research and Treatment (EORTC), ingevuld. Middels post-planning gegevens zijn de dosisgegevens per patiënt verkregen. In dit onderzoek wordt gekeken naar de dosis die 10% van het volume van de urethra ontvangt en de dosis die 2cc van het rectum ontvangt.

Resultaten

De darmklachten verergeren postoperatief op alle meetmomenten ten opzichten van de preoperatieve meting ($P < 0,05$). De globale gezondheidsstatus verslechterd na 6 weken en 3 maanden. Na 1 jaar is geen significant verschil ten opzichten van de preoperatieve meting ($P > 0,05$). Bij de urinaire klachten hadden patiënten behandeld met neo-adjuvante hormoontherapie (NHT) preoperatief significant meer klachten dan patiënten zonder NHT behandeling ($P < 0,05$). Voor beide groepen geldt dat de klachten na 6 weken en 3 maanden verergeren ten opzichten van preoperatief ($P < 0,05$). Bij de groep zonder NHT zijn na 1 jaar meer urinaire klachten ten opzichten van preoperatief ($P < 0,05$), in tegenstelling tot de NHT-groep waarbij geen significant verschil is tussen preoperatief en de meting na 1 jaar ($P > 0,05$). Uit de correlatietests is geen verband geconstateerd tussen de dosis op OAR en de globale gezondheidsstatus, urinaire klachten en darmklachten. Echter zijn er nog veel confounders die van invloed kunnen zijn op het resultaat.

Conclusie

Uit deze studie kan geen verband worden opgemaakt tussen dosis die de OAR ontvangen en de kwaliteit van leven bij prostaatkankerpatiënten behandeld met LDR-BT.

Abstract

Engels

Background

Low-dose rate (LDR) brachytherapy (BT) is one of the treatment options for low risk prostate cancer. Side effects of the BT treatment can be measured through questionnaires completed by the prostate cancer patients. The purpose of this study is to determine if there is a relation between the dose on the organs at risk (OAR), urethra and rectum, and the quality of life of prostate cancer patients treated with LDR-BT.

Methods

In this retrospective study 332 patients were included, which were treated with LDR-BT and got ¹²⁵I seeds implanted in their prostate. Patients filled out two questionnaires, designed by the European Organization for Research and Treatment (EORTC) at four different stages (preoperative, after 6 weeks, 3 months and 1 year). Dose information was collected from post-planning data from each patient. In this study we analysed the dose received on 10% of the urethra volume and the dose received in 2cc of the rectum.

Results

Global health status worsened 6 weeks and 3 months after BT ($P < 0,05$). There was no significant difference between the measurement at 1 year and the preoperative measurement ($P > 0,05$). The bowel function worsened at all measurement points after BT ($P < 0,05$). There was a significant difference in preoperative urinary function score between the group of patients who underwent neoadjuvant hormonal therapy (NHT) and the group of patient who did not. For both groups the scores after 6 weeks and 3 months worsened. For patients in the non-NHT group the urinary function score after 1 year also worsened compared to the preoperative measurement ($P < 0,05$), in contrast to the NHT group ($P > 0,05$). The correlation tests show no relation between the dose on the OAR and the global health status, urinary function and the bowel function. However there are confounders which could influence the result.

Conclusion

This study cannot find a relation between the dose on OAR and the quality of life of prostate cancer patient treated with LDR-BT

Inleiding

Prostaatkanker is na huidkanker, darmkanker, borstkanker en longkanker, de vijfde meest voorkomende kankersoort in Nederland.¹⁻² Met een incidentie van 10.935 mannen in 2013 was prostaatkanker de meest voorkomende vorm van kanker bij Nederlandse mannen.¹⁻² Met een toenemende leeftijd neemt het risico op het krijgen van prostaatkanker toe.¹ Door vergrijzing is prostaatkanker een groeiend gezondheidsprobleem in Nederland en Europa.¹⁻⁵ Een stijging die in 2020 naar verwachting op kan lopen tot 17.000 nieuwe patiënten in Nederland per jaar.¹

Er zijn verschillende behandelmethodes voor laag risico prostaatcarcinomen. Naast waakzaam wachten zijn de meest gebruikte behandelmethodes met een curatieve opzet radicale prostatectomie (RP), uitwendige radiotherapie (RT) en permanente low-dose rate (LDR) brachytherapie (BT).^{1,3,6-11} In sommige gevallen worden deze behandelingen aangevuld met hormoontherapie.^{6-7,10-13} Uit verschillende onderzoeken blijkt dat met de verschillende behandelmethodes vergelijkbare behandelresultaten worden behaald.^{3,5-7,9,13-15} Omdat de behandelresultaten vergelijkbaar zijn worden de verschillen in bijwerkingen per behandelmethode belangrijk voor de keuzebepaling van een patiënt voor een van de behandelopties.^{4,6-8,11,15-16} Idealiter zou een patiënt kiezen voor een behandeling die een maximaal overlevingsresultaat combineert met een maximale kwaliteit van leven.¹¹

Tegenwoordig worden in Europa steeds meer patiënten met een laag risico prostaatcarcinoom behandeld middels permanente BT.^{3,12} Bij LDR-BT worden radioactieve jodiumzaadjes (¹²⁵I) in de prostaat geïmplanteerd.^{2-3,6,10-11,14-17} Deze radioactieve jodiumzaadjes hebben een lage energie, met een gelimiteerde weefseldoordringbaarheid.^{10-11,16-17} Hierdoor wordt gezond weefsel, zoals blaas en rectum, minder belast en kan een hogere stralingsdosis worden afgegeven in de prostaat in vergelijking met RT.¹⁰⁻¹¹ Daarnaast heeft BT ten opzichte van RP het bijkomende voordeel dat het een minder invasieve operatieve ingreep is.^{10,17}

Het rectum, de blaas, urethra en neuro vasculaire bundel zijn organen en structuren, organs at risk (OAR), die beschadigd kunnen worden door LDR-brachytherapie.^{3,18} Voor het inzichtelijk krijgen van de bijwerkingen die een patiënt ervaart na een behandeling worden de bijwerkingen geregistreerd. Artsen stellen niet altijd alle complicaties vast die een patiënt ervaart, daardoor wordt in veel onderzoeken gebruik gemaakt van een vragenlijst voor patiënten als meetinstrument.^{8,15} Hiermee kunnen bijwerkingen en gevolgen op het dagelijkse leven na behandeling van prostaatkanker inzichtelijk worden gemaakt.^{4-9, 11-16} Al deze vragenlijsten meten de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven, ook wel health related quality of life (HRQOL) of patient reported outcome measures (PROMs) genoemd. Een voorbeeld van deze vragenlijsten om HRQOL te meten zijn de vragenlijsten ontwikkeld door de European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).^{4,15,19}

Litwin et al (2007) toonden aan dat mannen de tijdwinst, gewonnen uit een curatieve behandeling, devalueren als deze is gerelateerd met een verminderde kwaliteit van leven.¹⁴ Dit toont aan hoe belangrijk het is voor patiënten om inzicht te krijgen in de HRQOL om een keuze te kunnen maken tussen de verschillende behandelmethodes. Er zijn diverse onderzoeken gedaan naar de HRQOL bij patiënten die behandeld zijn voor prostaatkanker. Darmklachten, seksuele klachten en urinaire klachten zijn respectievelijk de sterkst voorspellende variabelen voor een verminderde kwaliteit van leven.¹¹ Uit bestaand onderzoek komt naar voren dat prostaatkankerpatiënten behandeld met RT en BT darmklachten kunnen krijgen na een behandeling.^{8-9,11-16} Daar tegenover zijn er onderzoeken die geen tot weinig verschil in darmfunctie zien na behandeling middels BT.^{6,12,15} Ook met betrekking tot urinaire klachten spreken een aantal onderzoeken elkaar tegen. Hoewel veel onderzoeken spreken van urinaire klachten als gevolg van BT, verschillen de onderzoeksresultaten in mate van klachten op langere termijn.^{9,12,14,16}

Verskillende onderzoeken hebben de HRQOL bij patiënten met prostaatkanker behandeld met brachytherapie onderzocht. De resultaten spreken elkaar in sommige gevallen tegen. Dit retrospectief onderzoek kijkt of er een verband is tussen de dosis die de OAR (rectum en urethra) ontvangen en de kwaliteit van leven bij patiënten met prostaatkanker behandeld met LDR-BT in het Instituut Verbeeten. De onderzoeksvraag van deze studie is: Wat is de relatie tussen de dosis die het rectum en de urethra ontvangen en de kwaliteit van leven bij prostaatkankerpatiënten die behandeld zijn met LDR-BT?

Methode

Onderzoeksdesign

Dit survey onderzoek kent een kwantitatief retrospectief design. In deze studie zijn vragenlijsten over de kwaliteit van leven, ingevuld door prostaatkankerpatiënten behandeld met LDR-BT, geanalyseerd. Hierbij is gekeken naar een correlatie tussen de dosis die OAR (rectum en urethra) ontvangen en de resultaten die uit de vragenlijsten.

Patiëntenpopulatie

In deze studie zijn mannen met een gelokaliseerd prostaatcarcinoom die behandeld zijn middels LDR-BT in het TweeSteden ziekenhuis/Instituut Verbeeten tussen januari 2010 en december 2014 geïnccludeerd. Bij deze patiënten is LDR-BT uitgevoerd middels een transperineale echografie met gebruik van ¹²⁵I-zaadjes die in de prostaat worden geplaatst met transperineale naalden.⁶ De populatie is opgedeeld in twee groepen. De eerste groep bevat patiënten die zijn behandeld met neo-adjuvante hormoontherapie. De tweede groep bevat patiënten die niet behandeld zijn met neo-adjuvante hormoontherapie. Dit onderscheid is gemaakt om de resultaten niet te laten beïnvloeden door eventuele bijwerkingen van de hormoontherapie.

De patiënten hebben twee vragenlijsten ingevuld op vier verschillende meetmomenten. Het eerste meetmoment was preoperatief en de drie daaropvolgende meetmomenten waren postoperatief. Patiënten die beide vragenlijsten hebben ingevuld op een van de meetmomenten worden in dit onderzoek geïnccludeerd.

Patiënten waarvan, voor dit onderzoek essentiële, behandelgegevens ontbreken in het elektronisch patiëntendossier (EPD) zijn geëxcludeerd. Het gaat dan om behandelgegevens met betrekking tot: de dosis die 2cc van het rectum ontvangt, de dosis die 0,1 cc van de urethra ontvangt en het prostaatvolume van de patiënt. Het prostaatvolume wordt meegenomen in het onderzoek om de grootte van de prostaat te vergelijken en te kunnen uitsluiten als confounder voor de kwaliteit van leven tussen de patiëntengroep behandeld met NHT en de patiëntengroep die niet is behandeld met NHT.

Meetinstrumenten

De gebruikte meetinstrumenten zijn twee vragenlijsten ontwikkeld door de EORTC.^{4,15} Om kanker gerelateerde kwaliteit van leven te meten is gebruik gemaakt van de EORTC-QLQ-C30 versie 3.0 (QLQ-C30) (bijlage I) en de aanvullende EORTC-QLQ-PR25 (QLQ-PR25) (bijlage II). De QLQ-C30 is samengesteld om een breed spectrum aan patiënten populaties te bereiken.^{4,6-7,13,15,19-21}

De QLQ-C30 is in meerdere klinische onderzoeksituaties een betrouwbaar en valide meetinstrument gebleken voor het meten van kwaliteit van leven bij kankerpatiënten.^{7,19} Deze vragenlijst bestaat uit 30

items die betrekking hebben op de domeinen fysieke, emotionele, cognitieve, en sociale functies evenals de globale gezondheidsstatus.^{4,15,19-21} Op twee vragen na wordt elk item gescoord aan de hand van een 4-puntsschaal.^{15,19,21} Met de scores 1: helemaal niet; 2: een beetje; 3: nogal; 4: heel erg, geeft de patiënt zijn beleving per item aan.^{15, 21} De andere twee vragen worden gescoord aan de hand van een 7-puntsschaal.¹⁹

Naast de QLQ-30 zijn aanvullende vragenlijstmodules ontworpen voor het meten van kwaliteit van leven bij specifieke patiënten populaties.⁷ Voor prostaatkanker patiënten is dat de QLQ-PR25.⁷ De QLQ-PR25 is een prostaat-specifieke module aanvullend op de QLQ-C30 en bevat 25 items.^{4,15} Deze items hebben betrekking op urinaire symptomen (negen items), darmklachten (vier items), behandeling-gerelateerde symptomen (zes items) en seksueel functioneren (zes items).^{4,15} De QLQ-PR25 werkt met dezelfde 4-puntsschaal als de QLQ-C30.

Data-verzameling

Patiënten hebben twee vragenlijsten ingevuld op vier verschillende meetpunten, vooraf aan de BT (T0) en na 6 weken (T1), 3 maanden (T2), 1 jaar (T3). De artsen hebben de patiënten deze vragenlijsten meegegeven. De patiënten vullen de vragenlijsten thuis schriftelijk in op het afgesproken meetpunt. Vervolgens nemen de patiënten deze schriftelijke vragenlijst mee naar de follow up bij de behandelend radiotherapeut. De schriftelijke vragenlijsten zijn in dit onderzoek gedigitaliseerd in CADforms en worden middels Process2Cure verwerkt. CADforms is software ontwikkeld door de ICT afdeling van Instituut Verbeeten om de schriftelijke vragenlijsten te kunnen digitaliseren.

Process2Cure is het EPD van Instituut Verbeeten. De data die uit de vragenlijsten QLQ-C30 en QLQ-PR25 voortvloeit is digitaal uit CADforms geëxtraheerd. Aan de hand van de EORTC-QLQ-C30 scoring manual is de ruwe data, middels een SPSS script, omgerekend in een score met een schaal van 0 tot 100.^{13,15, 20} Deze score is voor de QLQ- C30 berekend voor drie domeinen, namelijk de Global health status (QOL), Functional scales en Symptom scales.²⁰ Onder deze domeinen vallen weer verschillende onderdelen.¹⁸ Voorbeeld: Pijn is een onderdeel van het domein Symptom scales. Voor de QLQ-PR25 zijn alleen de domeinen Functional scales en Symptom scales gedefinieerd.²⁰ Hogere scores op deze schaal betekenen een beter functioneren (Functional scales) of een toename in symptomen (Symptom scales).^{13,20} De afhankelijke variabelen die uit deze vragenlijst worden gebruikt in dit onderzoek zijn:

- Global health status/Qol, globale gezondheidsstatus (QLQ-C30). Dit valt onder het domein Global Health status.
- Urinaire symptomen (QLQ-PR25). Dit valt onder het domein Symptom scales.
- Darmklachten (QLQ-PR25). Dit valt onder het domein Symptom scales.

Naast de scores uit de vragenlijst is specifieke data uit de behandelgegevens gebruikt. Om de kwaliteit van leven te relateren aan dosis die OAR ontvangen zijn dosisgegevens nodig. In het EPD zijn de behandelgegevens van de LDR-BT beperkt vastgelegd van iedere patiënt. Deze behandelgegevens

komen voort uit een post-planning die gemaakt is door laboranten brachytherapie met behulp van VariSeed™ software. De gegevens die uit de behandelgegevens verkregen zijn, zijn de onafhankelijk variabelen van dit onderzoek, namelijk:

- Urethra D10%, de dosis die 10% van het volume van de urethra ontvangt uitgedrukt in gray (Gy);
- Rectum D2cc, de dosis die 2cc van het rectum ontvangt uitgedrukt in Gy.

Er is gekeken naar de dosisgegevens die inzicht geven in het absoluut volume van het rectum. Eerdere onderzoeken gebruiken onder andere de maximum dosis die organen ontvangen om de bijwerkingen van bestralingsbehandelingen te onderzoeken.^{3,18} Het gebruik van absolute dosiswaarden en kleine absolute volumes is relevanter dan relatieve waarden, aangezien de relatieve dosiswaarde en volume zeer gevoelig zijn voor de grootte van intekening op de CT-scan.¹⁸ Voor waardes kleiner dan 2 ml is dit verschil echter verwaarloosbaar.¹⁸ Daarom kijkt dit onderzoek bij de ontvangen dosis op de OAR naar de waardes gekoppeld aan een volume van 2cc of kleiner. Bij de urethra is echter gekozen voor een relatieve waarde van het volume. Dit heeft onder andere te maken met de hoeveelheid data die beschikbaar was uit de post-planning met betrekking tot de dosis die de urethra ontvangt. Er ontstond te veel missing data wanneer er gekeken werd naar de dosis die 0,1cc van de urethra ontvangt. Uit een uitgevoerde correlatietest blijkt dat de beschikbare dosis die 0,1cc van de urethra ontvangt significant overeenkomt met de dosis die 10% van het urethravolume ontvangt. Om missing data te beperken is gekozen voor de dosis die 10% van het volume van de urethra ontvangt te hanteren voor dit onderzoek. Daarnaast worden deze twee parameters, rectum D2cc en urethra D10%, door Salembier *et al.* als primaire parameters omschreven.³ De prostaatvolumes van de patiënten werden evenals de dosisgegevens verkregen uit de post-planning. De gegevens waarbij aangegeven werd of een patiënt wel of niet behandeld was met NHT werden verkregen uit een schriftelijk overzicht, opgesteld door de behandelende radiotherapeut.

Data-analyse

De data is geanalyseerd en getoetst middels het softwareprogramma Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS Statistics 23). De data met betrekking tot de scores uit de vragenlijsten is niet-normaal verdeeld. De data van de globale gezondheidsstatus scores heeft een linksscheve verdeling. De data van de urinaire klachten en de darmklachten is rechtsscheef verdeeld. Middels de Spearman correlatie test is de correlatie, ofwel samenhang, getoetst. De dosis die 10% van de urethra ontvangt en de dosis die 2cc van het rectum ontvangt worden gerelateerd aan de kwaliteit van leven bij prostaatkanker patiënten die zijn behandeld met LDR-BT.

Met een Mann-Whitney U test werd gekeken of per meetmoment een significant verschil in scores in kwaliteit van leven (globale gezondheidsstatus, urinaire klachten en darmklachten) is tussen de patiëntengroep die is behandeld met NHT en de patiëntengroep die geen NHT behandeling heeft

gehad. Bij een verschil in de urinaire klachten bij de preoperatieve meting werden alle correlatietesten uitgevoerd met en zonder baselinecorrectie.

Middels een ongepaarde T-toets is gekeken of er een verschil in prostaatvolume is tussen de patiëntengroep die is behandeld met NHT en de groep die geen NHT behandeling heeft gehad. Wanneer geen significant verschil gemeten werd, dan werd prostaatvolume niet meegenomen als confounder van hormoontherapie.

De globale gezondheidsstatus score werd gecorreleerd aan zowel de dosis die 10% van het urethravolume ontvangt, als de dosis die 2cc van het rectum ontvangt. De globale gezondheidsstatus is gemeten middels twee items die beantwoord zijn met een ordinale score van 1 tot en met 7 (range = 6). Om de antwoorden op deze twee items om te zetten in een score op een schaal van 0 tot 100 is een scoringsformule gebruikt. Waarbij 0 een slechte score betekent en 100 een goede score. De scoringsformule voor de globale gezondheidsstatus is als volgt:

Global health status / QoL: $Score = \{(RS - 1) / range\} \times 100$.²⁰

Hierbij geldt: $RawScore = RS = (I_1 + I_2 + \dots + I_n) / n$. Waarbij I staat voor een item/vraag uit de vragenlijst. Voor de Global health status worden de items 29 en 30 van vragenlijst QLQ-C30 gebruikt als RawScore.²⁰

De score van de urinaire symptomen komt voort uit acht items van de QLQ-PR25 vragenlijst. De score van dit onderdeel is gecorreleerd aan de dosis die 10% van het urethravolume ontvangt. Om de score van urinaire symptomen te berekenen naar een score op een 0 tot 100 schaal is dezelfde scoringsformule gebruikt als de formule die bij de globale gezondheidsstatus is gehanteerd. Hierbij geldt 0 geen symptomen en 100 veel symptomen.

Ten slotte de score van de darmklachten. Deze komt voort uit vier items van de QLQ-PR25 vragenlijst en is gecorreleerd aan de dosis die 2cc van het rectum ontvangt. Om de score van de darmklachten te berekenen geldt dezelfde formule als de formule die wordt gebruikt bij globale gezondheidsstatus en urinaire symptomen.

Missing data werd behandeld zoals de aanbevelingen uit de handleiding van de EORTC-vragenlijsten: Als op zijn minst de helft van de waardes uit de vragenlijst voor een scoreberekening beschikbaar zijn voor een individuele patiënt wordt middels deze waardes een score berekend.^{15,21} Anders geldt een missing value voor het betreffende onderdeel.

De scores die voortkomen uit de berekening zijn afgezet tegen de tijd en weergegeven in een boxplot, waarbij de globale gezondheidsstatus scores, de scores van de urinaire klachten en de scores van de darmklachten zijn weergegeven per meetmoment. Omdat niet elke patiënt én de baselineformulieren (preoperatieve meting) én de postoperatieve formulieren (6 weken, 3 maanden en 1 jaar meting) heeft ingevuld, is er voor gekozen om de verschillen tussen de meetmomenten statistisch te toetsen aan de

hand van de ongepaarde Mann-Whitney U toets. Op deze manier is zoveel mogelijk van de data meegenomen bij het bepalen van de statistische verschillen voor de drie domeinen (globale gezondheidsstatus, urinaire klachten en darmklachten) tussen de preoperatieve scores en de die postoperatieve scores. Voor de volledigheid is ook de gepaarde Wilcoxon signed-rank toets uitgevoerd. Hierbij worden alleen postoperatieve vragenlijsten meegenomen van patiënten die ook de preoperatieve vragenlijst hebben ingevuld. Hierbij wordt niet alle data meegenomen, maar zou er wel winst geboekt kunnen worden in de sensitiviteit van de statistische toetsing.

Dit onderzoek kent vier meetmomenten. Om een beeld te krijgen van de klachten die voortkwamen uit BT, worden de eerder beschreven correlatie testen per meetmoment uitgevoerd. Voor het domein globale gezondheidsstatus zijn zes scatterplots uitgezet. Drie van deze scatterplots tonen de relatie tussen de globale gezondheidsstatus en de urethra D10%. Elk van deze scatterplots geeft een meetmoment na de BT weer (6 weken, 3 maanden en 1 jaar). Ditzelfde geldt voor de drie scatterplots die de relatie tussen de globale gezondheidsstatus en de rectum D2cc weergeven. Daarnaast zijn er voor het domein urinaire klachten en darmklachten ieder drie (6 weken, 3 maanden en 1 jaar) scatterplots uitgezet. Waarbij de urinaire klachten uitgezet is tegen de urethra D10% en de darmklachten uitgezet tegen de rectum D2cc.

Ethische paragraaf

Dit onderzoek betreft een retrospectief niet-experimenteel onderzoek, waardoor dit onderzoek niet-medisch wetenschappelijk is en daardoor niet WMO-plichtig. Hierdoor diende er geen toestemming te worden verkregen middels de Medisch Ethische Toetsingscommissie (METc). De deelnemende patiëntenpopulatie is volledig geanonimiseerd en op de deelnemende onderzoekers is een geheimhoudingsverklaring van toepassing. De persoonlijke geheimhoudingsverklaring is getekend bijgevoegd (bijlage III).

Resultaten

Onderzoekspopulatie

Aan deze studie hebben 348 prostaatkanker patiënten deelgenomen die behandeld zijn met LDR-BT in Verbeeten Instituut/Twee steden ziekenhuis tussen januari 2010 en december 2014. Zeventien deelnemers zijn geëxcludeerd wegens het ontbreken van de vragenlijsten op alle mogelijke meetmomenten (T0-T3). Van 36 deelnemers waren geen dosisgegevens beschikbaar. Daarom zijn deze niet meegenomen in de correlatietests. Van deze 36 deelnemers worden de scores berekend uit de vragenlijsten wel meegenomen in het tijdsverloop van de algemene kwaliteit van leven, de urinaire klachten en de darmklachten.

Van de deelnemende patiëntenpopulatie zijn 69 patiënten voorafgaande aan de LDR-BT behandeld met neo-adjuvante hormoontherapie (NHT)

Tabel 1. Deelnemers karakteristieken

Totaal aantal deelnemers	332
Leeftijd (jaren)	
Gem. leeftijd (SD)	66,4 (6,4)
Range	46-80
Patiënten met NHT (N)	69
Patiënten zonder NHT (N)	263
Prostaatvolume (cc)	
Gem. prostaatvolume (SD)	40,7 (10,66)
Range	19,6 – 77,10

Afkortingen: NHT, Neo-adjuvante hormoontherapie; gem. leeftijd, gemiddelde leeftijd; SD, standaarddeviatie; N, aantal; cc, kubieke centimeter; gem. prostaatvolume, gemiddeld prostaatvolume.

Kwaliteit van leven als functie van wel of geen NHT

Allereerst is er gekeken of er een significant verschil was in kwaliteit van leven tussen de patiëntengroep die is behandeld met NHT en de patiëntengroep die niet is behandeld met NHT. Middels de Mann-Whitney U toets zijn de berekende scores uit de QLQ-C30 en QLQ-PR25 vragenlijsten van de verschillende meetmomenten van deze twee groepen ongepaard met elkaar vergeleken. In tabel 2 zijn de resultaten weergegeven. Hieruit bleek dat alleen bij de urinaire klachten op het preoperatieve meetmoment een significant ($P=0,004$) verschil te zien was in score tussen de patiënten die behandeld waren met NHT ten opzichte van patiënten die niet waren behandeld met NHT. Door het verschil in preoperatieve score is er gekozen om de correlatietests tussen de dosis die de OAR ontvangen en de kwaliteit van leven scores uit te voeren zowel met een baselinecorrectie als niet gecorrigeerd voor de baseline score (bijlage IV).

Vervolgens is gekeken of er een significant verschil is in prostaatgrootte tussen de patiëntengroep die is behandeld met NHT en de patiëntengroep die niet is behandeld met NHT. Uit de ongepaarde T-toets die hierbij is uitgevoerd werd geen significant verschil gemeten tussen de twee groepen ($P=0,289$). Hierdoor is prostaatvolume niet meegenomen als parameter tussen de patiëntengroep die is behandeld met NHT en de patiëntengroep die niet is behandeld met NHT.

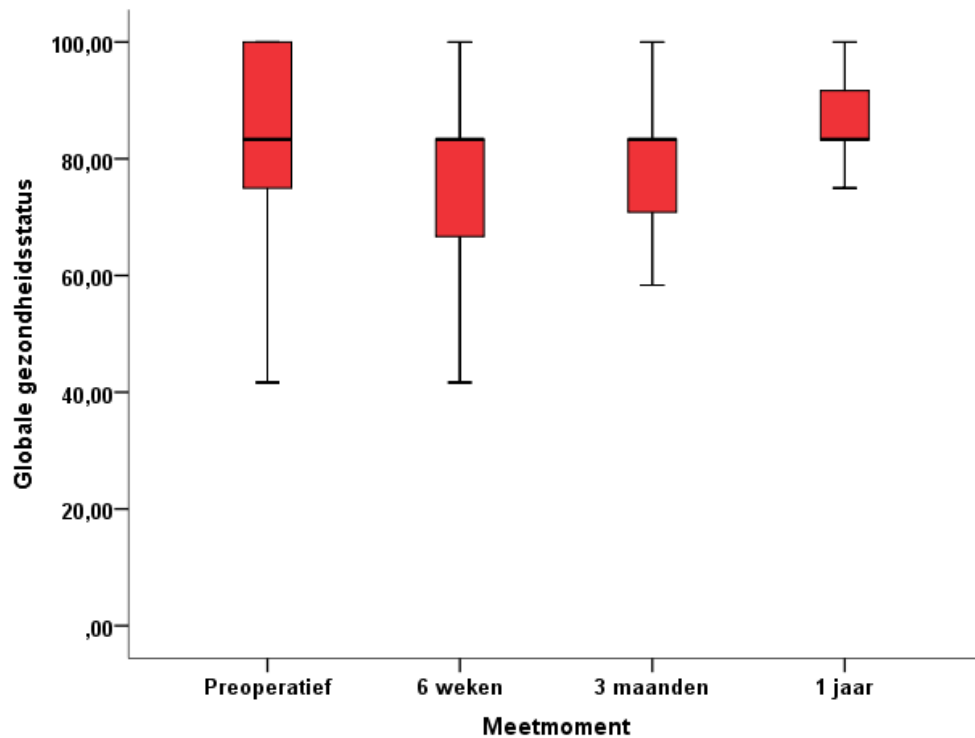
Tabel 2. Vergelijking kwaliteit van leven scores tussen patiënten behandeld met of zonder NHT per meetmoment.

Categorie	Meetmoment	Score NHT			Score geen NHT			P waarde
		Mediaan	IQR	n	Mediaan	IQR	n	
Globale gezondheidsstatus	Preoperatief	83,33	75,00 - 100,00	64	83,33	75,00 - 91,67	236	0,883
	6 weken	83,33	66,67 - 83,33	61	83,33	66,67 - 83,33	222	0,997
	3 maanden	83,33	66,67 - 83,33	42	83,33	70,83 - 83,33	193	0,355
	1 jaar	83,33	83,33 - 93,75	34	83,33	83,33 - 91,67	158	0,508
Urinaire klachten	Preoperatief	12,50	4,17 - 23,81	64	8,33	4,17 - 12,50	238	0,004*
	6 weken	37,50	23,81 - 52,38	57	33,33	18,45 - 45,83	218	0,133
	3 maanden	25,00	14,29 - 33,33	39	25,00	14,29 - 38,10	192	0,784
	1 jaar	9,52	4,61 - 24,11	34	12,50	4,76 - 23,81	155	0,273
Darmklachten	Preoperatief	0,00	0,00 - 8,33	36	0,00	0,00 - 0,00	151	0,291
	6 weken	0,00	0,00 - 16,67	37	0,00	0,00 - 8,33	139	0,447
	3 maanden	0,00	0,00 - 0,00	20	0,00	0,00 - 8,33	122	0,104
	1 jaar	0,00	0,00 - 8,33	18	0,00	0,00 - 8,33	95	0,615

Afkortingen: NHT, Neo-adjuvante hormoontherapie; IQR, interkwartielbereik; n, aantal patiënten; Mediaan, is de mediaan score berekend uit de EORTC QLQ-C30 of QLQ-PR25; P waarde, geeft significant verschil aan tussen 'Score NHT' en 'Score geen NHT'; * significant verschil.

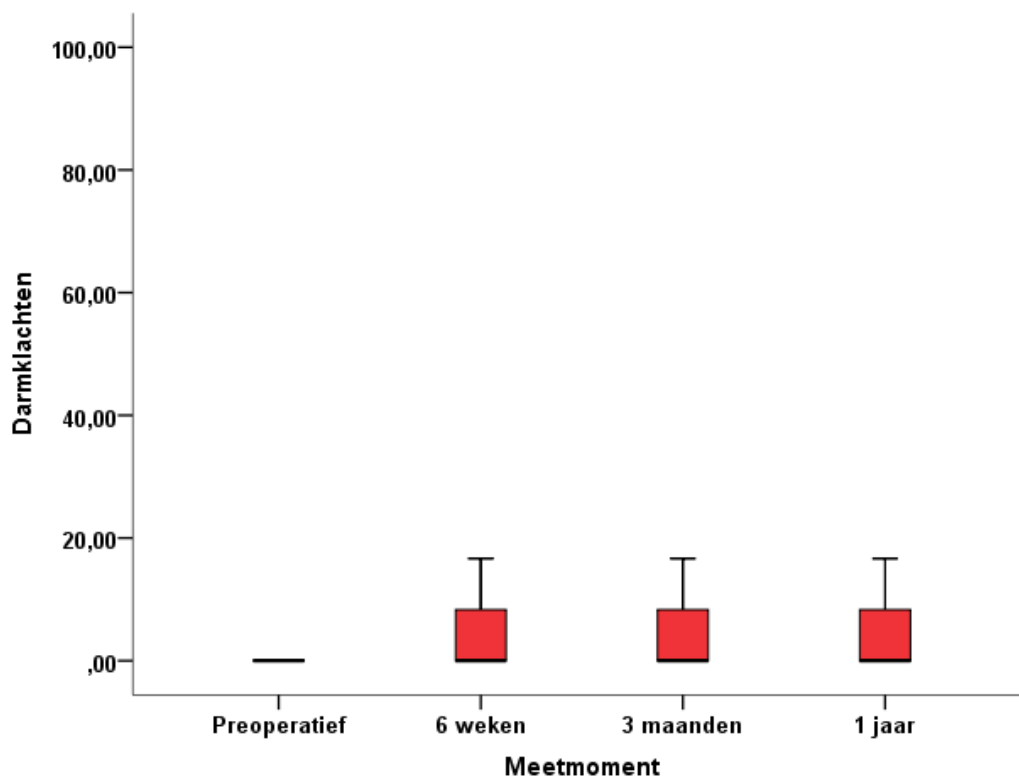
Kwaliteit van leven in functie van tijd

In figuur 1 t/m 3 zijn de scores van de globale gezondheidsstatus, de urinaire klachten en de darmklachten uitgezet als functie van de tijd, de vier meetmomenten waarop de vragenlijsten zijn ingevuld. In alle gevallen stijgt de missing data toenemend in de tijd. De darmklachten heeft van de drie onderdelen de meeste missing data. Dit is terug te zien in tabel 2 bij de kolom 'score totaal'. Middels de Mann-Whitney U toets is getoetst of er een significant verschil is tussen de preoperatieve scores en de postoperatieve scores. Met de gepaarde Wilcoxon signed-rank toets is hetzelfde getoetst, maar dan alleen van de patiënten die de vragenlijsten op meerdere meetmomenten hebben ingevuld, waarbij het preoperatieve meetmoment tenminste ingevuld moet zijn. De resultaten van de Wilcoxon signed-rank toets leiden niet tot een andere conclusie (zie bijlage V) en zijn voor verdere interpretatie niet meegenomen.



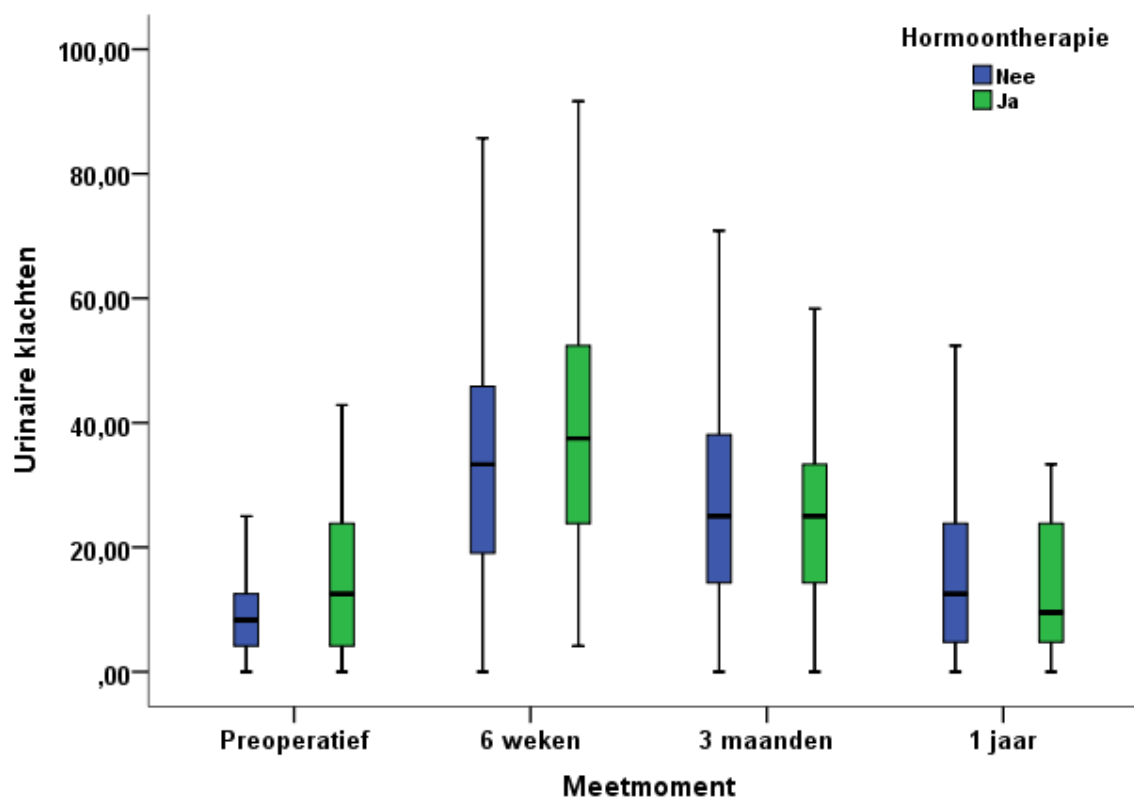
Figuur 1. De score van de globale gezondheidsstatus uit de QLQ-C30 per meetmoment. Waarbij geldt: hoe hoger de score des te beter de globale gezondheidsstatus.

In figuur 1 is de globale gezondheidsstatus score, berekend uit de QLQ-C30 vragenlijst, afgezet tegen de vier verschillende meetmomenten. De score van de globale gezondheidsstatus na de interventie, BT, vermindert significant bij 6 weken en 3 maanden ten opzichte van de preoperatieve score (respectievelijk $P=0,000$ en $P=0,002$). Er is geen significant verschil voor de globale gezondheidsstatus tussen de preoperatieve score en de score na 1 jaar ($P=0,894$).



Figuur 2. De score van de darmklachten uit de QLQ-PR25 per meetmoment. Waarbij geldt: hoe hoger de score des te ernstiger de klachten

In figuur 2 is de score van darmklachten, berekend uit de QLQ-PR25 vragenlijst, afgezet tegen de vier verschillende meetmomenten. Zichtbaar is dat de darmklachten significant hoger zijn na BT bij 6 weken, 3 maanden en 1 jaar ten opzichte van de preoperatieve darmklachten (respectievelijk $P=0,000$, $P=0,000$ en $P=0,009$).



Figuur 3. De score van de urinaire klachten uit de QLQ-PR25 per meetmoment. Waarbij geldt: hoe hoger de score des te ernstiger de klachten. In dit figuur is de populatie verdeeld in één groep die is behandeld met hormoontherapie en één groep die niet is behandeld met hormoontherapie.

Aangezien de urinaire klachten preoperatief significant hoger zijn (tabel 2) voor de patiëntengroep die is behandeld met NHT ten opzichte van de patiëntengroep die niet behandeld is met NHT, zijn de urinaire klachten als functie van de tijd in twee groepen verdeeld. In figuur 3 is zichtbaar dat de urinaire klachten na de interventie in beide groepen (NHT versus geen NHT) dezelfde trend hebben, met een significant verschil tussen de NHT groep en de groep zonder NHT bij de preoperatieve meting. Bij de patiëntengroep die niet is behandeld met NHT zijn er na BT significant meer urinaire klachten bij de 6 weken, 3 maanden en 1 jaar meting ($P<0,05$) ten opzichte van de preoperatieve klachten. Bij de patiëntengroep behandeld met NHT is er een significant hogere score in urinaire klachten op de meetmomenten 6 weken en 3 maanden na BT ($P<0,05$). Na 1 jaar is er bij de patiënten behandeld met NHT geen sprake meer van een significant verschil in urinaire klachten ten opzichte van de preoperatieve meting ($P=0,872$).

Dosis

Uit de post-planning gegevens van alle deelnemende patiënten zijn de dosisgegevens herleid. De gemiddelde dosis die 10% van de urethra ontvangt is 212,22 Gy met een standaarddeviatie van 27,23. Dit valt binnen een range van 128,81 Gy – 282,42 Gy. De gemiddelde dosis die 2cc van het rectum ontvangt bij deze patiëntenpopulatie is 92,87 Gy (SD: 22,84). De dosiswaarde die 2cc van het rectum ontvangt liggen in een range tussen 16,78 Gy en 170,92 Gy.

Verband kwaliteit van leven met dosis OAR

Middels de Spearman's rho correlatietest is het verband tussen de scores uit de vragenlijsten en de ontvangen dosis op de urethra of rectum getoetst. Er is geen significant verband ($P > 0,05$) gevonden tussen de dosis die 10% van de urethra ontvangt en de globale gezondheidsstatus, urinaire klachten en darmklachten op een van de drie meetmomenten na BT. Uit de correlatietests, waarbij het verband tussen de dosis die 2cc van het rectum ontvangt en de globale gezondheidsstatus, urinaire klachten en rectumklachten, werden getoetst is op geen enkel meetmoment een significant verband gevonden. Alle statistische vergelijkingen geven een $P > 0,05$, waarbij de hoogste R-waarde 0,119 is. Dit zou wijzen op een zeer zwak verband en werd gevonden bij het verband tussen urinaire klachten na 1 jaar en urethra D10%.²² Spearman's rho toont echter aan dat er geen sprake is van een significant verband ($P > 0,05$), waardoor dit zwakke verband op toeval kan berusten. De correlatietesten waarbij de baselinecorrectie is toegepast geven geen van allen een significant verband tussen dosis en klachten. Waarbij de urinaire klachten een verschil in baseline zit tussen de groep met NHT en zonder NHT. Alle waardes van de Spearman's rho correlatietoetsen zijn terug te vinden in de grafieken in bijlage IV.

Discussie

In deze studie is retrospectief onderzocht wat de relatie is tussen de dosis die de OAR ontvangen en de kwaliteit van leven bij prostaatkanker patiënten die zijn behandeld met LDR-BT. Daarnaast zijn de globale gezondheidsstatus, darmklachten en urinaire klachten als functie van tijd (preoperatief, 6 weken, 3 maanden en 1 jaar) uitgezet. Daarbij is onderzocht of er significante verschillen zaten tussen de scores voor BT en de scores na BT.

De globale gezondheidsstatus, gemeten middels de EORTC vragenlijsten QLQ-C30 en QLQ-PR25, verslechtert na 6 weken en na 3 maanden ten opzichte van de preoperatieve klachten. Na 1 jaar is er echter geen significant verschil meer in globale gezondheidsstatus ten opzichten van de preoperatieve klachten. Andere onderzoeken naar de kwaliteit van leven bij prostaatkanker patiënten behandeld met BT lieten ook geen significante toename van klachten zien na 1 jaar.^{13,15} Echter uit onderzoek van Vordermark *et al.* blijkt ook geen significant verschil in globale gezondheidsstatus na vier weken ten opzichten van de preoperatieve klachten.¹⁵ Dit terwijl ons onderzoek aantoonde na zes weken een significant verschil te zien in globale gezondheidsstatus, wat weer overeenkomt met het onderzoek van Evers *et al.*¹³ Dit verschil kan worden verklaard doordat er een verschil in meetmoment zit. Vordermark *et al.* heeft 4 weken na BT een meting middels de EORTC QLQ-C30 uitgevoerd, terwijl ons onderzoek evenals Evers *et al.* na 6 weken de eerste meting na BT heeft uitgevoerd.^{13,15} Daarnaast heeft ons onderzoek een grotere onderzoekspopulatie, 300 deelnemers bij preoperatieve meting en 283 deelnemers bij de 6 weken meting ten opzichte van de 74 deelnemers bij het onderzoek van Vordermark *et al.*¹⁵

Uit dit onderzoek blijkt dat er preoperatief een significant verschil in urinaire klachten is tussen de patiëntengroep die is behandeld met NHT en de patiëntengroep die niet is behandeld met NHT. Dit komt overeen met de bevindingen van Evers *et al.*¹³ Ook de trend van urinaire klachten bij Evers *et al.* in de tijd komt overeen met ons onderzoek.¹³ Er is geen significant verschil waargenomen tussen de urinaire klachten na 1 jaar en de preoperatieve klachten bij de patiënten behandeld met NHT. Bij patiënten behandeld zonder NHT is wel een significant verschil tussen deze twee meetmomenten. Dit wordt veroorzaakt doordat er een verschil is in preoperatieve klachten tussen de patiënten die behandeld zijn met NHT en de patiënten die niet behandeld zijn met NHT, terwijl er geen significant verschil zit in de urinaire klachten na 1 jaar tussen de patiëntengroep die wel of niet is behandeld met NHT.

Verschillende andere onderzoeken die de urinaire klachten meten als functie van tijd tonen eenzelfde trend in het klachtenpatroon.^{8,12,14,16} In tegenstelling tot ons onderzoek wordt er in deze onderzoeken een verdeling gemaakt in urinaire klachten, bijvoorbeeld de subgroepen 'urinaire incontinentie score' en 'urinaire irritatie of hinder score'. Dit is ingegeven door het type vragenlijst dat gebruikt is bij het onderzoek. Mede hierdoor zijn kleine verschillen merkbaar tussen ons onderzoek en vergelijkbare onderzoeken. Desalniettemin is er eenzelfde trend te herleiden in urinaire klachten afgezet in de tijd.

Naast een significant verschil in urinaire klachten in de tijd ten opzichte van de preoperatieve meting, geldt voor de darmklachten ook een significant verschil bij 6 weken, 3 maanden en 1 jaar ten opzichte van preoperatief. Dezelfde trend wordt aangetoond in het onderzoek van Sanda *et al.*¹⁶ In andere onderzoeken wordt aangetoond dat er kort na BT (1 maand – 3 maanden) een toename aan klachten is, maar deze op lange termijn (6 maanden – 1 jaar) verminderen tot een niet significant verschil met de preoperatieve meting.^{8,9,12,14,16} Ook dit verschil kan verklaard worden door een verschil in vragenlijsten. Uit verschillende onderzoeken blijkt de betrouwbaarheid van de score van darmklachten niet optimaal te meten met behulp van de EORTC QLQ-PR25 vragenlijst.^{4,7} Dit kan effect hebben op de resultaten. Daarnaast is het aantal deelnemers voor de vragen met betrekking tot darmklachten aanzienlijk lager dan bij de andere onderdelen. Van slechts 56% van het totaal aantal deelnemers kon een preoperatieve score voor darmklachten worden berekend. Voor de score van darmklachten na 1 jaar was dit zelfs maar 34%. Dit heeft hoogstwaarschijnlijk te maken met de samenstelling van de vragenlijst. Voorafgaand aan de vragen die betrekking hebben op de darmklachten is een vraag beschreven die niet beantwoord hoeft te worden door de deelnemer wanneer deze geen incontinentie materiaal gebruikt. Hoogstwaarschijnlijk wordt dit verkeerd geïnterpreteerd en worden de daarop volgende vragen ook niet beantwoord.

Uit dit onderzoek blijkt dat er geen relatie valt te leggen tussen de dosis op 2cc van het rectum of 10% van de urethra met de kwaliteit van leven bij prostaatkanker patiënten behandeld met BT. Uit de verschillende invalshoeken die zijn bekeken valt te concluderen dat een hogere dosis op 10% van de urethra niet direct een slechtere globale gezondheidsstatus of meer urinaire klachten geeft. Ditzelfde geldt voor een hogere dosis op 2cc van rectum. Dit geeft niet per definitie een slechtere globale gezondheidsstatus of meer darmklachten. In de literatuur wordt echter aangegeven dat bij uitwendige radiotherapie bekend is dat er meer darmproblematiek ontstaat wanneer een groter deel van het anteriore deel van de rectale wand binnen een hoog dosis gebied valt.⁶ Hiermee lijkt er een relatie te zijn tussen de dosis die het rectum ontvangt en darmklachten die optreden bij de patiënt. Dit onderzoek toont dit verband bij BT niet aan.

In deze studie heeft een relatief grote onderzoekspopulatie deelgenomen van 332 deelnemers. Dit draagt bij aan de betrouwbaarheid van de onderzoeksresultaten. Daarnaast zijn de parameters hormoontherapie en prostaatgrootte meegenomen in het onderzoek om de invloed van deze parameters op de resultaten te meten. In dit onderzoek is gebruik gemaakt van de dosisparameters, verkregen uit de post-planning, die worden voorgeschreven in de literatuur. Namelijk de dosis die 10% van de urethra ontvangt en de dosis die 2cc van het rectum ontvangt.⁵

Tijdens dit onderzoek zijn een aantal zaken naar voren gekomen die in vervolg onderzoek wellicht beter kunnen worden uitgevoerd. Het is verstandig om in vervolgonderzoek andere parameters te hanteren om de kwaliteit van leven te relateren aan de BT. In eerder onderzoek wordt onder andere prostaatgrootte aangedragen als een parameter die van invloed kan zijn op de kwaliteit van leven.¹⁷ Dit onderzoek heeft alleen gekeken of er een significant verschil was in prostaatgrootte tussen de

groep behandeld met NHT en de patiëntengroep die niet is behandeld met NHT. Het advies voortkomend uit dit onderzoek is om de invloed van prostaatgrootte op de kwaliteit van leven verder te onderzoeken.

In de QLQ-PR25 worden alle urinaire symptomen onder een schaal vernoemd. Onderzoeken waarbij andere vragenlijsten worden gebruikt, specificeren de urinaire symptomen door ze onder te verdelen in de schaal urinaire irritatie en urinaire incontinentie. Hierdoor zou een specifiek klachtenpatroon onderzocht kunnen worden. Echter de QLQ-PR25 is een gevalideerde vragenlijst, het onderverdelen van klachten na eigen inzicht zou resulteren in niet gevalideerde subgroepen.

Salembier *et al.* geeft aan dat het intekenen van het lager gelegen deel van de rectale wand middels CT slecht definieerbaar is.³ Voor het deel van de urethra dat bij de prostaat loopt geldt dat dit middels CT ook slecht te definiëren valt.³ Dit kan een oorzaak zijn van een minder betrouwbare dosiswaarde uit de post-planning en kan daarmee van invloed zijn op de uitgevoerde correlatietests.

De dataverzameling is verkregen aan de hand van schriftelijke vragenlijsten die zijn gedigitaliseerd. Dit werd door de onderzoekers zelf verwerkt, waardoor de kans op foute overnames aanwezig is. Voor vervolg onderzoek wordt dan ook geadviseerd de vragenlijsten digitaal te laten beantwoorden door de deelnemende patiëntenpopulatie. Door het digitaliseren van de vragenlijst kan de invloed van vraag 38, (zie bijlage II) met betrekking tot het gebruik van incontinentiemateriaal, op het niet invullen van de daarop volgende vragen uit de vragenlijst worden aangepast. Zoals eerder benoemd in deze discussie bij 'darmklachten', is dit van invloed geweest op het deelnemerspercentage voor het onderdeel darmklachten.

Naast digitale afname van de vragenlijst zal ook gekeken moeten worden naar de afname in deelnemersaantallen in de tijd (preoperatief tot en met 1 jaar na BT). Er zal gepoogd moeten worden zoveel mogelijk data te verzamelen op de latere meetmomenten, om een sterke data-analyse te kunnen uitvoeren.

Conclusie

Dit onderzoek toont aan dat er een toename van urinaire klachten en darmklachten is op ten minste 6 weken en 3 maanden na de BT interventie. De globale gezondheidsstatus neemt na de interventie tijdelijk af, maar is 1 jaar na interventie weer terug op baselineniveau. De urinaire klachten waren preoperatief groter wanneer er NHT was toegepast.

Daarnaast wordt in dit onderzoek geen verband gevonden tussen de dosis die 2cc van het rectum ontvangt en de globale gezondheidsstatus en darmklachten. Ditzelfde geldt voor het verband tussen de dosis die 10% van het volume van de urethra ontvangt en de globale gezondheidsstatus en urinaire klachten, die niet kan worden aangetoond. Uitgebreider onderzoek wordt geadviseerd om confounders die de resultaten kunnen beïnvloeden uit te sluiten.

Literatuur

1. Nederlandse Vereniging voor Urologie. Prostaatcarcinoom. Beschikbaar via: <http://www.oncoline.nl/prostaatcarcinoom>. Geraadpleegd op: 10 september 2015.
2. Integraal Kankercentrum Nederland. Incidentie- en overlevingscijfer. Beschikbaar via: <http://www.kwf.nl/kanker/prostaatkanker/Pages/default.aspx> Geraadpleegd op: 10 september 2015.
3. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, Mangili P, Rijders A, Polo A, Venselaar J, Hoskin P. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement tot the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology* 2007; 83: 3-10.
4. O'Leary E, Drummond FJ, Gavin A, Kinnear H, Sharp L. Psychometric evaluation of the EORTC QLQ-PR25 questionnaire in assessing health-related quality of life in prostate cancer survivors: a curate's egg. *Quality of Life Research* 2015; 24: 2219-2230.
5. Gavin AT, Drummond FJ, Donnelly C, O'Leary E, Sharp L, Kinnear HR. Patient-reported 'ever had' and 'current' long-term physical symptoms after prostate cancer treatments. *BJU International* 2015; 116: 397-406.
6. Pinkawa M, Asadpour B, Piroth MD, Gagel B, Nussen S, Kehl M, Borchers H, Jakse G, Eble MJ. Health-related quality of life after permanent I-125 brachytherapy and conformal external beam radiotherapy for prostate cancer – a matched-pair comparison. *Radiotherapy and Oncology* 2009; 91: 225-231
7. Andel G van, Bottomley A, Fosså SD, Efficace F, Coens C, Guerif S, Kynaston H, Gontero P, Thalmann G, Akdas A, D'Haese S, Aaronson NK. An international field study of the EORTC QLQ-PR25: a questionnaire for assesing the health-related quality of life of patients with prostate cancer. *European Journal of Cancer*. 2008; 44: 2418-2424.
8. Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP, Chen RC, O'Leary MP, Kantoff PW, D'Amico AV. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. 2003; 21: 3979-3986.
9. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, Montie JE, Pimentel H, Sandler HM, McLaughlin WP, Wei JT. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life

changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23:2772-2780.

10. Sharpley CF, Christie DHR, Bitsika V, Oar AJ. The effects of low- and high-dose-rate brachytherapy on depressive symptoms in prostate cancer patients. *International Journal Clinical Oncology*. 2014; 19: 1080-1084.
11. Lev EL, Eller LS, Gejerman G, Lane P, Owen SV, White M, Nganga N. Quality of life of men treated with brachytherapy for prostate cancer. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2004; 2: 28-39.
12. Tanaka N, Fujimoto K, Asakawa I, Hirayama A, Yoneda T, Yoshida K, Hirao Y, Hasegawa M, Konishi N. Variations in health-related quality of life in Japanese men who underwent iodine-125 permanent brachytherapy for localized prostate cancer. *Brachytherapy*. 2010; 9: 300-306.
13. Evers J, Kupper N, Kessing D, Davits R, Engelen A, Poortmans P, Mols F. No long-term effects of hormonal therapy preceding brachytherapy on urinary function and health-related quality of life among prostate cancer patients. *Urology*. 2010; 76: 1150-1156.
14. Litwin MS, Gore JL, Kwan L, Brandeis JM, Lee SP, Withers HR, Reiter RE. Quality of life after surgery, external beam irradiation, or brachytherapy for early-stage prostate cancer. *Cancer*. 2007; 109: 2239-2247.
15. Vordermark D, Noe M, Markert K, Wulf J, Müller G, Bratengeier K, Beckmann G, Baier F, Guckenberger M, Schiefelbein F, Schön G, Flentje M, Baier K. Prospective evaluation of quality of life after permanent prostate brachytherapy with I-125: Importance of baseline symptoms and of prostate-V150. *Radiotherapy and Oncology*. 2009; 91: 217-224.
16. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A, Klein E, Kibel A, Pisters LL, Kuban D, Kaplan I, Wood D, Ciezki J, Shah N, Wei JT. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358: 1250-1261.
17. Pugh TJ, Mahmood U, Swanson DA, Munsell MF, Wang R, Kudchadker RJ, Bruno TL, Frank SJ. Sexual potency preservation and quality of life after prostate brachytherapy and low-dose tadalafil. *Brachytherapy*. 2015; 14: 160-165.
18. Pieters BR. Organs at risk constraints in prostate brachytherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2014; 111: S47

19. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, Haes JCJM de, Kaasa S, Klee M, Osoba D, Razavi D, Rofe PB, Schraub S, Sneeuw K, Sullivan M, Takeda F. The European organization for research and treatment of cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*. 1993; 85: 365-376.
20. European Organization for Research and Treatment of Cancer. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. 3^e Editie. Brussel: ISBN; 2001.
21. Bjordal K, Graeff A de, Fayers PM, Hammerlid E, Pottelsberghe C van, Curran D, Ahlner-Elmqvist M, Maher EJ, Meyza JW, Brédart A, Söderholm AL, Arrara JJ, Feine JS, Abendstein H, Morton RP, Pignon T, Huguenin P, Bottomly A, Kaasa S. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patiënts. *European Journal of Cancer*. 2006; 36: 1796-1807.
22. Vocht A de. Basishandboek SPSS 19. IBM SPSS Statistics 19. Tweede druk. Utrecht: Bijleveld Press; 2011

Bijlagen

Bijlage I: EORTC-QLQ-C30 versie 3.0

EORTC QLQ-C30 (version 3)

Wij zijn geïnteresseerd in bepaalde dingen over u en uw gezondheid. Wilt u alle vragen zelf beantwoorden door het getal te omcirkelen dat het meest op u van toepassing is. Er zijn geen "juiste" of "onjuiste" antwoorden. De informatie die u geeft zal strikt vertrouwelijk worden behandeld.

Naam:

Geb.dat.:

Datum:

	Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
1. Heeft u moeite met het doen van inspannende activiteiten zoals het dragen van een zware boodschappentas of een koffer?	1	2	3	4
2. Heeft u moeite met het maken van een lange wandeling?	1	2	3	4
3. Heeft u moeite met het maken van een korte wandeling buitenshuis?	1	2	3	4
4. Moet u overdag in bed of op een stoel blijven?	1	2	3	4
5. Heeft u hulp nodig met eten, aankleden, uzelf wassen of naar het toilet gaan?	1	2	3	4
Gedurende de afgelopen week:				
6. Was u beperkt bij het doen van uw werk of andere dagelijkse bezigheden?	1	2	3	4
7. Was u beperkt in het uitoefenen van uw hobby's of bij andere bezigheden die u in uw vrije tijd doet?	1	2	3	4
8. Was u kortademig?	1	2	3	4
9. Heeft u pijn gehad?	1	2	3	4
10. Had u behoefte om te rusten?	1	2	3	4
11. Heeft u moeite met slapen gehad?	1	2	3	4
12. Heeft u zich slap gevoeld?	1	2	3	4
13. Heeft u gebrek aan eetlust gehad?	1	2	3	4

Gedurende de afgelopen week:

14. Heeft u zich misselijk gevoeld?

15. Heeft u overgegeven?

16. Had u last van obstipatie? (was u verstopt?)

17. Had u diarree?

18. Was u moe?

19. Heeft pijn u gehinderd in uw dagelijkse bezigheden?

20. Heeft u moeite gehad met het concentreren op dingen, zoals een krant lezen of televisie kijken?

21. Voelde u zich gespannen?

22. Maakte u zich zorgen?

23. Voelde u zich prikkelbaar?

24. Voelde u zich neerslachtig?

25. Heeft u moeite gehad met het herinneren van dingen?

26. Heeft uw lichamelijke toestand of medische behandeling uw familieleven in de weg gestaan?

27. Heeft uw lichamelijke toestand of medische behandeling u belemmerd in uw sociale bezigheden?

28. Heeft uw lichamelijke toestand of medische behandeling financiële moeilijkheden met zich meegebracht?

Wilt u voor de volgende vragen het getal tussen 1 en 7 omcirkelen dat het meest op u van toepassing is

29. Hoe zou u uw algehele gezondheid gedurende de afgelopen week beoordelen?

1 2 3 4 5 6 7
Erg slecht Uitstekend

30. Hoe zou u uw algehele "kwaliteit van het leven" gedurende de afgelopen week beoordelen?

1 2 3 4 5 6 7
Erg slecht Uitstekend

Bijlage II: EORTC-QLQ-PR25

DUTCH



EORTC QLQ - PR25

Soms zeggen patienten dat ze de volgende klachten of problemen hebben. Wilt u aangeven in welke mate u deze klachten of problemen gedurende de afgelopen week heeft ervaren door het getal te omcirkelen dat het meest op u van toepassing

Gedurende de afgelopen week:	Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
31. Moest u overdag vaak plassen?	1	2	3	4
32. Moest u 's nachts vaak plassen?	1	2	3	4
33. Moest u zich zodra u aandrang voelde om te plassen naar het toilet haasten?	1	2	3	4
34. Had u moeite voldoende nachtrust te krijgen, omdat u er 's nachts vaak uit moest om te plassen?	1	2	3	4
35. Had u moeite om dingen buitenshuis te doen, omdat u in de buurt van een toilet moest blijven?	1	2	3	4
36. Heeft u onbedoeld urine verloren?	1	2	3	4
37. Had u pijn bij het plassen?	1	2	3	4
38. Beantwoord deze vraag a.u.b. alleen als u incontinentiemateriaal (zoals inlegkruisjes, luiers, of andere middelen om urine op te vangen) gebruikt. Was het dragen van incontinentiemateriaal een probleem voor u?	1	2	3	4
39. Werd u beperkt in uw dagelijkse bezigheden door problemen met plassen?	1	2	3	4
40. Werd u beperkt in uw dagelijkse bezigheden door problemen met uw stoelgang?	1	2	3	4
41. Heeft u onbedoeld ontlasting verloren?	1	2	3	4
42. Heeft u bloed bij uw ontlasting gehad?	1	2	3	4
43. Had u een opgeblazen gevoel in uw buik?	1	2	3	4
44. Heeft u opvliegers gehad?	1	2	3	4
45. Had u pijnlijke of gezwollen tepels of borsten?	1	2	3	4
46. Heeft u opgezwollen benen of enkels gehad?	1	2	3	4

Wilt u a.u.b. naar de volgende bladzijde gaan

DUTCH

Gedurende de afgelopen 4 weken ...	Helemaal niet	Een beetje	Nogal	Heel erg
47. Was uw gewichtstverlies een probleem voor u?	1	2	3	4
48. Was uw gewichtstoename een probleem voor u?	1	2	3	4
49. Voelde u zich minder mannelijk als gevolg van uw ziekte of behandeling?	1	2	3	4
50. In hoeverre had u zin in seks?	1	2	3	4
51. In hoeverre was u seksueel actief (met of zonder geslachtsverkeer)?	1	2	3	4

BEANTWOORD DEZE VRAGEN A.U.B. ALLEEN ALS U IN DE AFGELOPEN 4 WEKEN SEKSUEEL ACTIEF BENT GEWEEST:

52. In hoeverre was seks plezierig voor u?	1	2	3	4
53. Had u moeite om een stijve penis te krijgen of te houden?	1	2	3	4
54. Had u problemen met het krijgen van een zaadlozing (bv. een zgn. "droge" zaadlozing)?	1	2	3	4
55. Zag u er tegen op om seksueel contact te hebben, of voelde u zich ongemakkelijk wat betreft seksueel intiem zijn?	1	2	3	4

Bijlage III: Geheimhoudingsverklaring



instituut **Verbeeten**

VERKLARING VAN GEHEIMHOUDING

Instituut Verbeeten
Postbus 90120
5000 LA Tilburg

Brugstraat 10
5042 SB Tilburg

T 013 594 77 77
F 013 594 76 83
www.verbeeten.nl

Kvk: 41095516
T.W. NL002789607.801

Ondergetekende : **de heer Jens Willem Elisabeth Hegger**

Afdeling : Radiotherapie

verklaart hierbij dat het hem/haar bekend is, dat hij/zij verplicht is tot geheimhouding van wat hem/haar uit hoofde van zijn/haar functie ter kennis komt, voor zover die verplichting uit de aard der zaak volgt of hem/haar uitdrukkelijk is opgelegd en dat hij/zij kennis heeft genomen van de toelichting op de achterzijde en verklaart zich door ondertekening akkoord.

Deze verplichting geldt ook na beëindiging van de stageperiode.

datum 28-07-2015

(handtekening)



Wat betekent de geheimhoudingsplicht?

Inleiding

In het Instituut tekent iedere medewerker ¹, al dan niet in loondienst, inclusief medewerkers Helios Radiotherapie B.V., gedetacheerden, stagiaires, uitzendkrachten, medewerkers Asito en vrijwilligers, een geheimhoudingsverklaring. In deze instructie wordt uitgelegd waarom dit nodig is en wat dit in de praktijk betekent. De instructie geldt voor zowel het omgaan met patiënt- als personeelsgegevens.

Patiëntgegevens en de Wet (Wet Geneeskundige Behandelovereenkomst (WGBO), Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP))

Iedereen voor wie het voor de uitoefening van zijn werkzaamheden in concrete situaties *noodzakelijk* is om over patiëntgegevens te beschikken, mag toegang hebben tot die patiëntgegevens. Criterium is of er een behandelrelatie met de patiënt bestaat en/of een rechtstreekse betrokkenheid daarbij. Dit betekent dat niet uitsluitend medici toegang mogen hebben tot patiëntgegevens, maar bijvoorbeeld ook een doktersassistent, een radiotherapeutisch laborant, medisch nucleair werker of een medewerker van team Consult.

Onrechtmatige inzage in patiëntgegevens en schending van de privacy van de patiënt door over deze vertrouwelijke gegevens met anderen te praten, zonder hiervoor van tevoren toestemming te vragen aan de betreffende patiënt, is wettelijk verboden en dus strafbaar.

Geheimhouding is ook respecteren van privacy van personen. Praat niet met anderen, je familie of je vrienden, over patiënten die je herkent. En gebruik social media ² niet om over het instituut, patiënten of medewerkers te praten.

Wat betekent dit in de praktijk?

- Het elektronisch patiëntdossier wordt uitsluitend geraadpleegd als het noodzakelijk is voor de werkzaamheden. Dit is geregeld met paswoorden en autorisaties.
- Het is niet toegestaan je persoonlijk wachtwoord te geven aan een andere medewerker.
- Er wordt met niemand gesproken over de gegevens die in het dossier gelezen worden of over patiënten die je kent/ hebt gezien.
- Externe vragen over patiënten van het Instituut worden niet beantwoord, maar worden doorverwezen naar de behandelend arts.

Personeelsgegevens en de Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP)

In het kader van goed werkgeverschap wordt door het vaststellen, implementeren en controle op naleving van de uitgangspunten van de WBP- regelgeving, de privacy van de medewerkers gerespecteerd. Voor de uitgebreide beschrijving wordt verwezen naar de notitie "De Wet Bescherming Persoonsgegevens (WBP) en de medewerkers van het BVI". In deze notitie wordt aangegeven welke functionarissen toegang hebben tot personeelsdossiers.

Sancties

Als een medewerker, al dan niet in loondienst, inclusief medewerkers Radiotherapie B.V., gedetacheerden, stagiaires, uitzendkrachten, medewerkers Asito en vrijwilligers, zich niet aan deze afspraken houdt, is het protocol "Disfunctioneren van een medewerker ¹ van het Dr. Bernard Verbeeten Instituut" van toepassing.

¹ Voor de medisch specialisten al dan niet in loondienst worden het document Medische Staf, de samenwerkingsovereenkomst, de gedragscode intramuraal praktiserend medisch specialist van de Orde van Medisch Specialisten, het standpunt "functioneren van de individuele arts" van de KNMG en de gedragscode van het BVI gehanteerd.

² Zie ook: Richtlijnen Social Media.

B10 Geheimhoudingsverklaring

Naam: Jens Hegger

Studentnr: 2114042

Titel:

Kwaliteit van leven bij prostaatkankerpatiënten
behandeld met brachytherapie

Inhoud (omschrijving):

Dit onderzoek kijkt naar de relatie tussen de dosis die
OAR's (organs at risk) krijgen en de kwaliteit van leven
bij prostaatkankerpatiënten die behandeld zijn met
LDR-brachytherapie.

1. Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven verbindt zich door ondertekening van deze verklaring, informatie met betrekking tot de verstrekte gegevens en uit onderzoek verkregen resultaten waarvan in het kader van bovengenoemd project praktijkgericht onderzoek kennis wordt genomen en waarvan bekend is of redelijkerwijs begrepen kan worden dat dit als geheim of vertrouwelijk wordt beschouwd, strikt geheim te houden.
2. Tevens geldt deze geheimhoudingsverplichting voor de werknemers van Fontys Paramedische Hogeschool, evenals voor anderen die op enigerlei wijze uit hoofde van hun functie toegang hebben of kennis nemen van bedoelde informatie.
3. Bovenstaande laat onverlet dat de student het project praktijkgericht onderzoek kan uitvoeren volgens geldende voorschriften en regels.

Student:

Begeleider:

Naam: Jens Hegger

Naam: _____

(handtekening)

Datum: 25/09/2015

(handtekening)

Datum: / /

PGO-coördinator: voor ontvangst

Naam: _____

(handtekening)

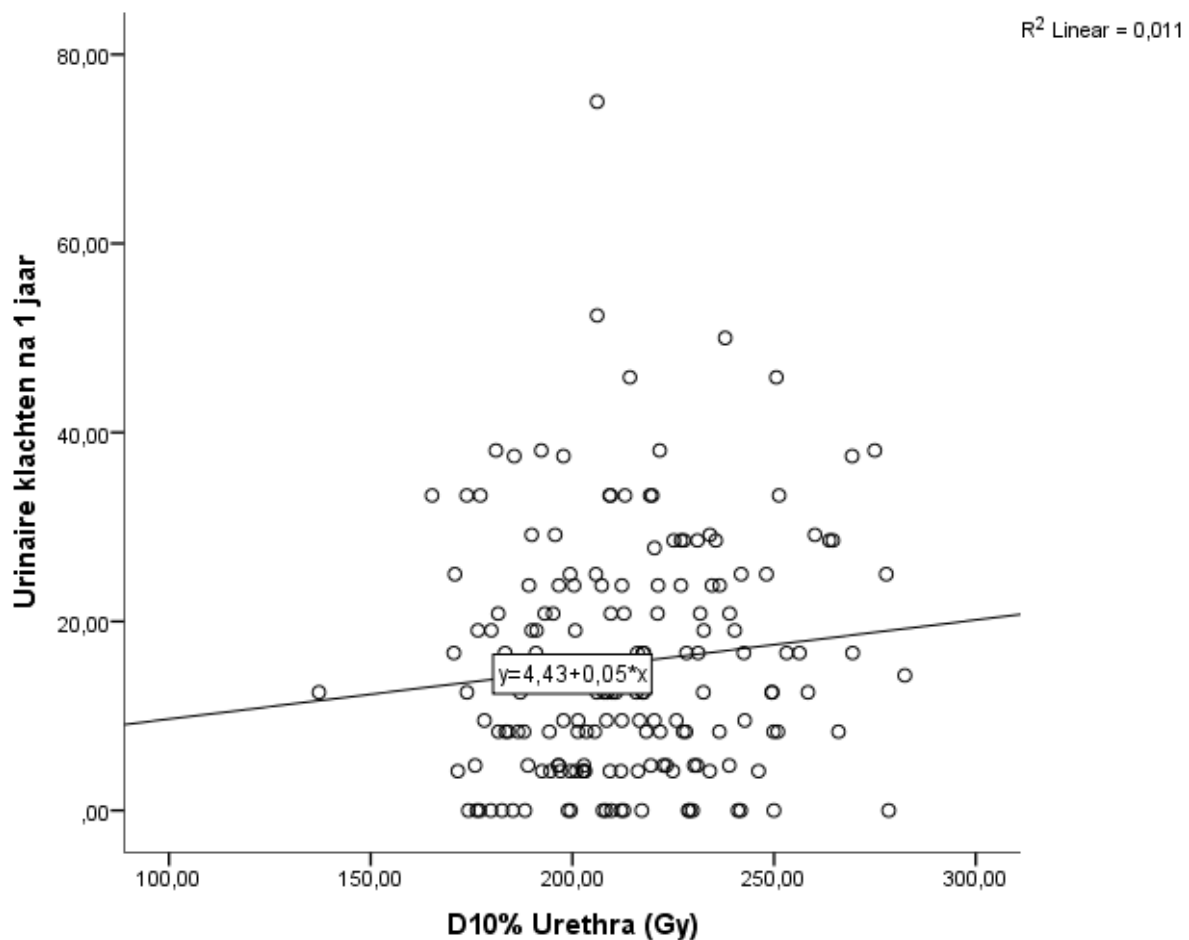
Datum: / /

Bijlage IV: Resultaten correlatietests

Tabel 1. Resultaten Spearman's correlatietest

Afhankelijke variabelen	Meetmoment	Rectum D2cc		Urethra D10%	
		R-waarde	P waarde	R-waarde	P waarde
Globale gezondheidsstatus	6 weken	0,009	0,885	0,110	0,864
	3 maanden	0,008	0,914	0,015	0,832
	1 jaar	0,057	0,454	0,022	0,775
Urinaire klachten	6 weken	-	-	-0,023	0,724
	3 maanden	-	-	0,077	0,285
	1 jaar	-	-	0,119	0,125
Darmklachten	6 weken	-0,037	0,656	-	-
	3 maanden	0,002	0,987	-	-
	1 jaar	0,064	0,523	-	-

Afkortingen: Rectum D2cc, de dosis die 2cc van het rectum ontvangt; Urethra D10%, de dosis die 10% van de urethra ontvangt; R-waarde, correlatiecoëfficiënt; P waarde, geeft aan of het een significant verband betreft bij $P < 0,05$.



Figuur 1. Ter illustratie een representatieve scatterplot met de relatie tussen urinaire klachten na 1 jaar en de dosis die 10% van het volume van de urethra. Alle andere scatterplots zijn vergelijkbaar en tonen geen significant verband aan.

In tabel 2 zijn de resultaten van de Spearman's correlatietest zichtbaar. Verschil met tabel 1 is hierbij dat er gecorrigeerd is voor de baseline score. Dit geeft echter een onbetrouwbare score voor urinaire klachten weer, doordat er een significant verschil in preoperatieve score zit tussen de patiëntengroep die is behandeld met NHT en de patiëntengroep die hier niet mee is behandeld.

Tabel 2. Resultaten Spearman's correlatietest met baselinecorrectie

Afhankelijke variabelen	Meetmoment	Rectum D2cc		Urethra D10%	
		<i>R-waarde</i>	<i>P waarde</i>	<i>R-waarde</i>	<i>P waarde</i>
Globale gezondheidsstatus	<i>6 weken - preoperatief</i>	-0,025	0,715	-0,044	0,518
	<i>3 maanden-preoperatief</i>	-0,087	0,242	-0,078	0,297
	<i>1 jaar - preoperatief</i>	0,002	0,977	0,022	0,787
Urinaire klachten	<i>6 weken - preoperatief</i>	-	-	0,014	0,841
	<i>3 maanden-preoperatief</i>	-	-	0,127	0,091
	<i>1 jaar - preoperatief</i>	-	-	0,149	0,062
Darmklachten	<i>6 weken - preoperatief</i>	-0,015	0,888	-	-
	<i>3 maanden-preoperatief</i>	-0,019	0,875	-	-
	<i>1 jaar - preoperatief</i>	0,148	0,202	-	-

Afkortingen: Rectum D2cc, de dosis die 2cc van het rectum ontvangt; Urethra D10%, de dosis die 10% van de urethra ontvangt; R-waarde, correlatiecoëfficiënt; P waarde, geeft aan of het een significant verband betreft bij $P < 0,05$.

Bijlage V: Resultaten Wilcoxon signed ranks test

In tabel 3 en 4 worden de resultaten van de Wilcoxon signed ranks test weergegeven. Dit is een gepaarde toets die aangeeft of er een significant verschil is tussen de score van de preoperatieve meting met een van de drie postoperatieve metingen (6 weken, 3 maanden of 1 jaar).

Door een significant verschil in urinaire klachten bij het preoperatieve meetmoment tussen de groep die behandeld is met NHT en de groep die niet behandeld is met NHT is in tabel 4 een onderscheid gemaakt tussen deze twee groepen (NHT en geen NHT).

Tabel 3. Wilcoxon signed ranks test bij totale patiëntenpopulatie voor globale gezondheidsstatus en darmklachten.

Categorie	Preoperatief vs 6 weken		Preoperatief vs 3 maanden		Preoperatief vs 1 jaar	
	n	P waarde	n	P waarde	n	P waarde
Globale gezondheidsstatus	258	0,000*	211	0,009*	180	0,562
Darmklachten	107	0,000*	86	0,001*	84	0,035*

Afkortingen: n, aantal patiënten; P waarde, geeft significant verschil aan bij de postoperatieve meting versus de preoperatieve meting'; * significant verschil.

Tabel 4. Wilcoxon signed ranks test bij patiënten behandeld met of zonder NHT voor urinaire klachten.

Categorie		Preoperatief vs 6 weken		Preoperatief vs 3 maanden		Preoperatief vs 1 jaar	
		n	P waarde	n	P waarde	n	P waarde
Urinaire klachten	NHT	52	0,000*	35	0,000*	32	0,445
	Geen NHT	199	0,000*	174	0,000*	147	0,000*

Afkortingen: n, aantal patiënten; P waarde, geeft significant verschil aan bij de postoperatieve meting versus de preoperatieve meting'; * significant verschil.