

Inhaltsverzeichnis

	Fragen zur Methode	2
0.	Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens	2
0.1	Prä-Planung	2
0.2	Online-Planung	2
0.3	Technik der permanenten interstitiellen Seedimplantation	5
0.4	Obligate Zystoskopie	8
0.5	Postimplantationskontrolle am eigenen Patientenkollektiv	9
0.6	CT-Nachplan	10
1.	Welche radioaktiven Arzneimittel werden benutzt und für welche Anwendungsindikationen sind diese zugelassen	12
1.1	Radioisotope	12
1.2	Physikalische Eigenschaften	13
	Fragen zur Wirksamkeit	14
2.	Wie ist ein lokal begrenztes Prostata-Ca in den gängigen Klassifikationen definiert und wird die permanente Brachytherapie auch in anderen Stadien als diesen eingesetzt?	
2.1	Klassifikation des Prostatakarzinoms	14
2.2	Internationale und nationale Empfehlungen	14
2.3	Behandlungsoptionen von Prostatakarzinomen mittleren und hohen Risikos	15
3	Anhand welcher Methoden wird ein zu behandelndes Prostata-Ca diagnostiziert und seine Stadien bestimmt?	16
3.1	Diagnostische Methoden	16
3.2	Sextantenbiopsie der Prostata	16
3.3	Primärtumor (T-Kategorie)	17
3.4	Lymphknotenbefall (N-Kategorie)	17
3.5	Fernmetastasen (M-Kategorie)	17
4.	Welche Ziele gelten, in Abhängigkeit vom spezifischen Stadium, für die Behandlung des Prostata-Ca?	18
4.1	Tumorkontrolle	18
4.2	Lebensqualität	18
4.3	Zielkriterien	18
5.	Welche Ein- / Ausschlusskriterien für die permanente Brachytherapie können Sie benennen?	19
5.1	Internationale und nationale Empfehlungen	19
5.2	Einfluss des extraprostatatischen Tumorwachstums auf die permanente Brachytherapie	21
6.	Wie ist die Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie im Hinblick auf die in Frage 4 genannten Ziele für die jeweiligen Stadien des Prostata-Ca belegt?	23
6.1	Permanente Brachytherapie bei Prostatakarzinomen niedrigen Risikos	23
6.2	Permanente Brachytherapie bei Prostatakarzinomen mittleren und hohen Risikos	25
7.	Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen, Laborparameter) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) beurteilt?	27
7.1	CT-Nachplanung	27
7.2	Lokale Tumorkontrolle	28
7.3	Nebenwirkungen	29

8.	Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der in Frage 6 genannten Diagnostik belegt?	30
9.	Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der permanenten Brachytherapie verbunden?	31
9.1	Irritative/obstruktive Miktionsstörungen und Harnretention	31
9.1.1	Eigenes Patientenkollektiv	33
9.2	Inkontinenz	34
9.2.1	Eigenes Patientenkollektiv	35
9.3	Erektile Potenz	36
9.3.1	Eigenes Patientenkollektiv	40
9.4	Rektum-Nebenwirkungen	40
9.5	Pulmonale Seedembolisation	41
9.6	Lebensqualität nach permanenter Brachytherapie	42
9.7	Temporärer PSA-Anstieg („PSA-Bounce“)	42
9.7.1	Eigenes Patientenkollektiv	45
	Fragen zum Vergleich mit anderen Methoden	46
10.	Welche anderen Methoden stehen zur Behandlung des Prostata-Ca grundsätzlich zur Verfügung und nach welchen Kriterien erfolgt die Zuordnung der Patienten zu diesen Verfahren?	46
10.1	Radikale Prostatektomie	46
10.1.1	Surgical Prostatectomy Interstitial Radiation Trial (SPIRIT)	47
10.2	Perkutane Strahlentherapie	48
10.3	Zuordnung des Patienten zu einem Therapieverfahren	52
10.3.1	Eigenes Patientenkollektiv	53
11.	Wie ist die Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungs-Methoden und / oder im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung? Bietet die permanente Brachytherapie Vorteile und wie sind diese belegt?	54
11.1	Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie	54
11.2	Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie, permanenter Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung: vergleichende Daten	57
11.3	Spontanverlauf der Erkrankung/expektatives Zuwarten („wait and see“)	59
12.	Werden durch den Einsatz der permanenten Brachytherapie andere Verfahren obsolet (ggf. teilweise oder bei bestimmten Stadien des Prostata-Ca)?	60
	Ergänzende Fragen zur Anwendung	61
13.	Gibt es verschiedene Verfahren der permanenten Brachytherapie, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?	61
13.1	Technik der Seedimplantation/Implantationsdesign	61
13.2	Modifizierte periphere Beladung („modified peripheral loading“)	64
14	Mit welchem Therapieschema und in welcher Frequenz (ggf. in Kombination mit anderen Therapien) sollte die permanente Brachytherapie entsprechend den Stadien des Prostata-Ca zum Einsatz kommen und durch wen sind die Standards festgelegt?	65
15.	Welche diagnostischen und therapeutischen Schritte sind notwendigerweise unmittelbar mit der Durchführung der permanenten Brachytherapie verbunden (z.B. Anästhesie, Bildkontrolle)?	66
15.1	Patientenvorbereitung	66
15.2	Durchführung der permanenten Brachytherapie	66
15.3	Nachsorge am 1. Tag nach Implantation	67
16.	Sind die Patienten zur Durchführung der Therapie stationär aufzunehmen (wie lange?) oder kann diese ebenso gut ambulant erbracht werden (unter welchen Bedingungen?)?	68

17.	Weiche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?	69
17.1	Strukturelle Voraussetzungen	69
17.2	Personelle Voraussetzungen	69
17.3	Technische Voraussetzungen	70
	Fragen zur Epidemiologie und Ökonomie	71
18.	Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz des Prostata-Ca in Deutschland?	71
19.	Wie hoch sind die unmittelbaren und beim Behandler entstehenden betriebswirtschaftlichen Kosten (Arztkosten, Kosten med. Hilfspersonal, Sachkosten) der Behandlung eines Patienten mit der permanenten Brachytherapie? (je Anwendung / je Therapiezyklus und je Kalenderjahr) - <u>ANLAGE 1</u> -	72
20.	Liegen Ihnen Daten oder Studien zu den Gesamtbehandlungskosten oder der Kosten-Effektivität einer Behandlung des Prostata-Ca unter Verwendung der permanenten Brachytherapie im Vergleich zur Behandlung des Prostata-Ca mit anderen Therapien vor? - <u>ANLAGE 2</u> -	73
21.	Welche Kosten könnten durch den Einsatz der permanenten Brachytherapie vermieden werden? - <u>ANLAGE 2</u> -	74
21.1	Direkte/medizinische Kosten	74
21.2	Indirekte/volkswirtschaftliche Kosten	74
21.3	Intangible Kosten	75
	Ergänzungen	76
22.	Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?	76
22.1	Niederländisch-belgische Qualitätsanalyse	76
22.2	Qualitätssichernde Maßnahmen nach dem Sozialgesetzbuch V	76
22.3	Eigene Erfahrungen	77
22.4	Schlußbemerkungen	79
	Literaturverzeichnis	80

Gemäss der Publikation im Deutschen Ärzteblatt (Jg. 99, Heft 21, 24.04.02) des Vorstandes der Bundesärztekammer und des Vorstandes der Kassenärztlichen Bundesvereinigung am 26.04.2002 Beauftragung einer gemeinsamen HTA-Arbeitsgruppe mit der Evaluation des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse zum Nutzen der permanenten interstitiellen Seedimplantation beim lokal begrenzten Prostatakarzinom:

***Fragenkatalog zur permanenten interstitiellen Brachytherapie
(sogenannte Seed-Implantation) bei lokal begrenztem Prostatakarzinom
(im Folgenden "permanente Brachytherapie")***

**Arbeitsgruppe Vaterstetten
Priv. Doz. Dr. med. habil. Thomas Block, Facharzt für Urologie
Dr. med. Uwe Maurer, Facharzt für Radioonkologie
Dr. rer. nat. Heinz Czempel, Medizinphysiker
Bahnhofstr. 36, 85591 Vaterstetten
Telefon: 08106/304621, Telefax: 08106/304787
e-mail: urologie-vaterstetten@t-online.de
<http://www.urologie-vaterstetten.de>**

Fragen zur Methode

0. **Bitte beschreiben Sie kurz den Ablauf und die technische Charakteristik des Verfahrens**

Ablauf und technische Charakteristik des Verfahrens betreffen die Vor-Bestrahlungsplanung, die Online-Planung, die Technik der permanenten interstitiellen Seedimplantation, die obligate Zystoskopie, die Prüfung der Therapiequalität unmittelbar nach Implantation („Postimplantations-Kontrolle“) und die CT-Nachplanung.

Der hier vorgestellte zeitliche und technische Ablauf der permanenten Seedimplantation entspricht dem standardisierten Vorgehen der interdisziplinären Arbeitsgruppe in Vaterstetten, das sich in > 150 Patienten bewährt hat.

0.1 **Prä-Planung:**

2-3 Wochen vor der permanenten Seedimplantation erfolgt die Durchführung des sogenannten Prä-Plans in derselben Art und Weise wie nachfolgend – Ziffer 0.2 - bei der Online-Planung beschrieben. Dieser Prä-Plan zielt auf:

- a) die Bestellung der benötigten Seedanzahl,
- b) die interne Qualitätskontrolle: hier wird der Online-Plan mit dem Prä-Plan verglichen, um wesentliche Planungsunterschiede (Prostatavolumen, Anzahl der zu implantierenden Seeds) auszuschließen.

0.2 **Online-Planung:**

Nach Einleitung der Vollnarkose erfolgt die Lagerung des Patienten in extendierter Lithotomieposition (Abb. 1). Diese extendierte Lithotomieposition soll eine Interferenz des anterioren Anteils der Prostata mit dem Schambein („pubic arch interference“) vermeiden.



Abb. 1: extendierte Lithotomieposition des Patienten

Es wird ein transurethraler Katheter 16 Ch. eingelegt, um die Urethra sonografisch zu identifizieren. Die Harnblase wird mit 150 ml verdünntem Kontrastmittel gefüllt, um sie röntgenologisch bei der Seedimplantation zu erkennen. Nach Rasur und Desinfektion des Perineums erfolgt das Hochlagern mit sterilem Abdecken des Skrotums. Nun wird die elektronische transrektale Ultraschallsonde (Standard: Biplan-Sonde 5.0, 6.0, 7.0 MHz) mit nicht zu starkem Andruck in das Rektum eingeführt und die Prostata transrektal sonografisch (Hawk 2102 xdi Extended Diagnostic Imaging, Biplan Sonde 8658 MDI, B-K Medical, Medizinische Systeme GmbH) dargestellt. Höhere Ultraschallfrequenzen ergeben eine bessere Gewebevisualization, die beste Auflösung lässt sich mit 6 MHz erreichen. Die Ultraschallsonde liegt in der Stepping-Einheit des Stabilizers (D&K Technologies GmbH), die in 5 mm Intervallen verschoben wird. Am Stepper ist das Template (D&K Technologies GmbH) befestigt (Abb. 2).

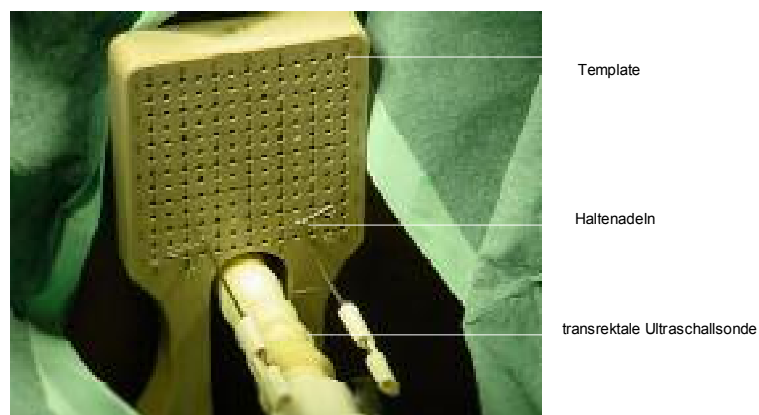


Abb. 2: Template, Haltenadeln, Ultraschallsonde

Es ist wichtig, die Prostata symetrisch auf dem Template abzubilden und die posteriore Drüse in allen Anteilen durch vorsichtiges Anheben mittels eines Wasservorlaufs (Brachyballoon™, Barzell-Whitmore Maroon Bells) darzustellen. Bei diesem Anheben ist wiederum darauf zu achten, dass der anteriore Drüsenanteil nicht zu stark hinter das Schambein gedrückt wird. Dies macht die Implantation anteriorer Drüsenanteile unmöglich. Die Prostata wird mit 2 Haltenadeln (Cook-Lokalisationskanüle, Cook Urological), die im anterioren Anteil der Drüse eingebracht werden, fixiert, um Lageveränderungen der Prostata während der Seedimplantation zu minimieren (Abb. 3).

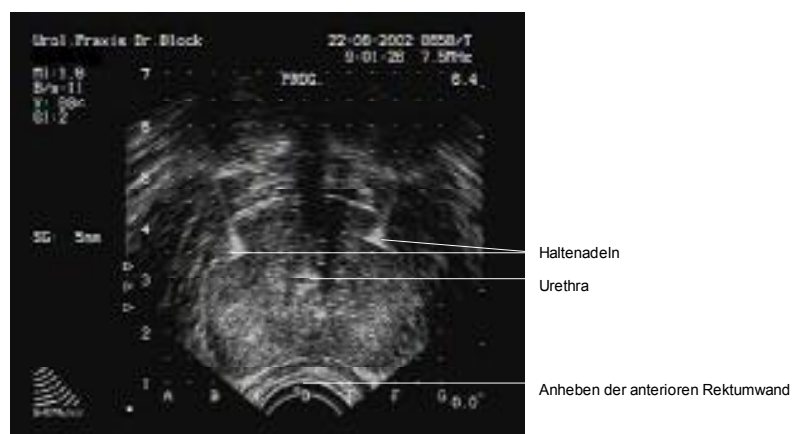


Abb. 3: Darstellung der Prostata im transrektalen Ultraschall

Nach korrekter Positionierung der transrektalen Ultraschallsonde erfolgt die Volumetrie der Drüse in 5 mm Intervallen von der Basis bis zum Apex prostatae (Abb. 4) unter Einbeziehung des jeweils oberen und unteren Abschnitts („cut above“ und „cut below“).

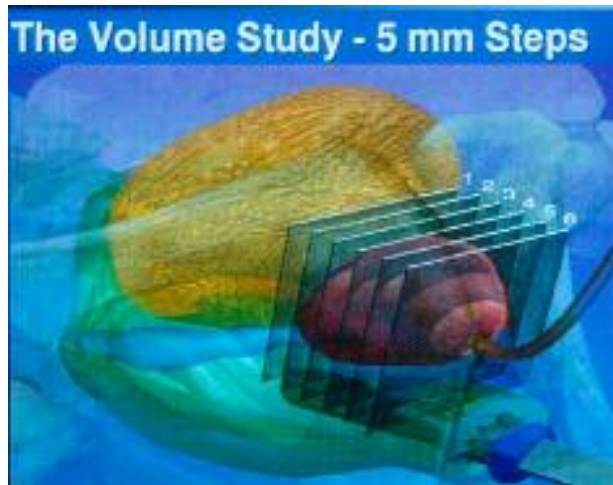


Abb. 4: TRUS-Volumetrie

Form und Lage der Prostata (Narkose, Haltenadeln) differieren in der Prä-Plan- und Online-Volumetrie, sodass die Online-Planung den Bestrahlungsplan für die eigentliche Implantation vorgibt. Bei der Online-Volumetrie werden die Ultraschallbilder in das Bestrahlungsplanungssystem (VariSeed 6.7/7.0) eingelesen. Nach Justierung des Templates im Planungssystem erfolgt die Einzeichnung der Organkonturen (Abb. 5) für die Prostata (rot) sowie für die Risikoorgane Blase, Rektum (blau) und Urethra (grün).

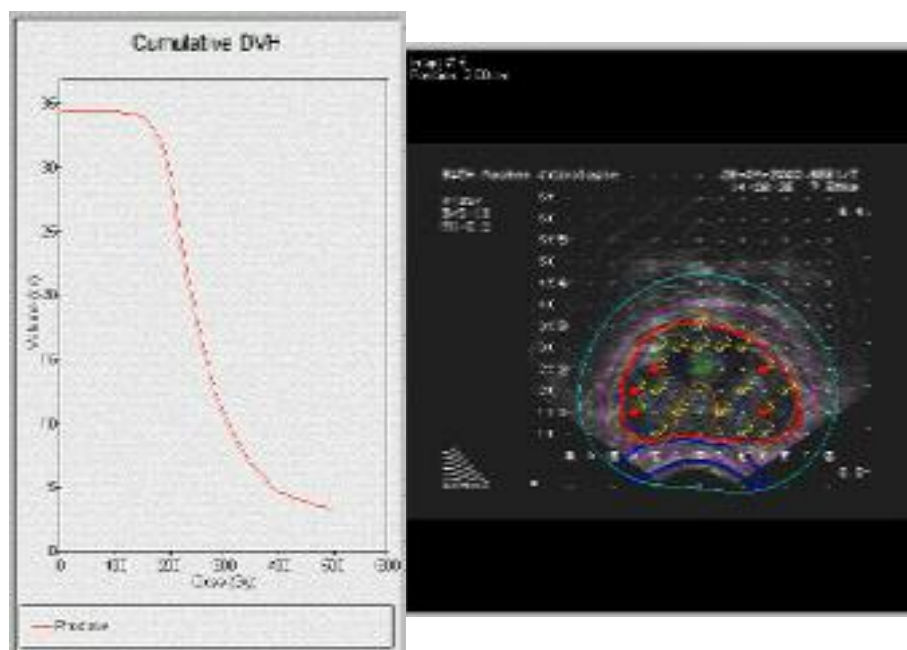


Abb. 5: Bestrahlungsplanung mittels TRUS-Volumetrie und Dosis-Volumen-Histogramm (DVH)

Dann folgt die Platzierung der Seeds mit definierter Aktivität bis zu einer die Prostata umschließenden Isodose von 145 Gy.

Nach Erreichen der geforderten Bestrahlungsparameter V100 >98%, D90 >180Gy, D1Urethra <230Gy (ausführliche Darstellung dieser strahlentherapeutischen Kriterien in Ziffer 7.1) ist die Zahl der Seeds und Implantationsnadeln bestimmt.

Die berechneten Dosis-Volumen-Histogramme (DVH) für das Zielorgan Prostata sowie die Risikoorgane dienen der Qualitätsbeurteilung des Bestrahlungsplans (113,131). Das Ergebnis der Bestrahlungsplanung ist im Implantations-Ablageplan (Zahl der Nadeln, Zahl der Seeds/Nadel, Koordinatenposition, Retraktionsebene) dokumentiert (Abb. 6).

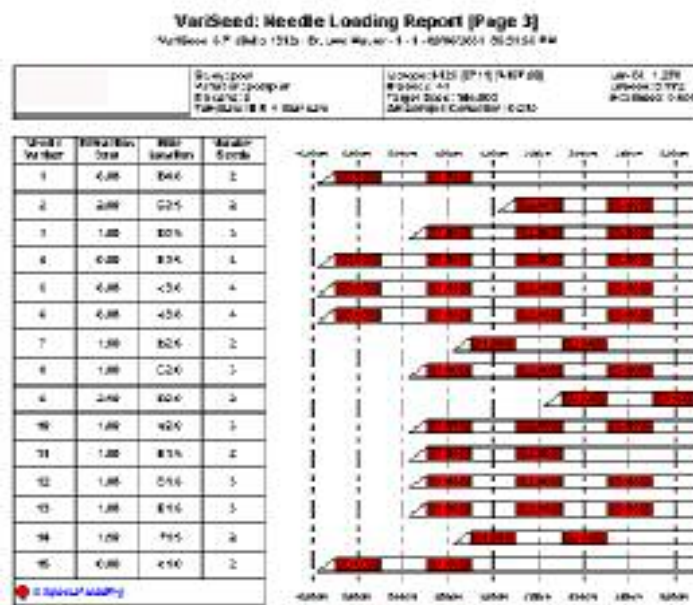


Abb 6: Implantations-Ablageplan

Im *eigenen Patientenkollektiv* (n=151) betragen im Online-Bestrahlungsplan D90 und V100 median 194,6 Gy (durchschnittlich: 196,0±10,3) bzw. 99,5% (durchschnittlich: 99,4±0,7).

0.3 Technik der permanenten interstitiellen Seedimplantation:

Dem Erstellen des sogenannten Nadelplanes im Rahmen der Bestrahlungsplanung schließt sich dann zunächst das Laden der Implantationsnadeln durch den Radioonkologen und den Medizinphysiker an. Um einen Seedverlust zu vermeiden, werden die Nadeln mit Knochenwachs versiegelt.

Die konsekutive Seedimplantation erfolgt interdisziplinär in Zusammenarbeit eines Urologen, Radioonkologen und Medizinphysikers: Der Strahlentherapeut nennt Nummer der Nadel mit Anzahl der Seeds sowie Position im Template und Punktionstiefe („Retraktionsebene“).

Insbesondere ist auf eine exakte Abdeckung des Prostatabereichs unmittelbar unterhalb der Blase („0-Ebene“) zu achten, um Unterdosierungen zu vermeiden (Abb. 7).

Zur Erleichterung der Identifikation dieses Prostatabereiches hat sich die Seedimplantation durch simultane Darstellung der 0-Ebene im Longitudinalschnitt des transrektalen Ultraschalls und in der Durchleuchtung im *eigenen Patientenkollektiv* bewährt (Abb. 7).

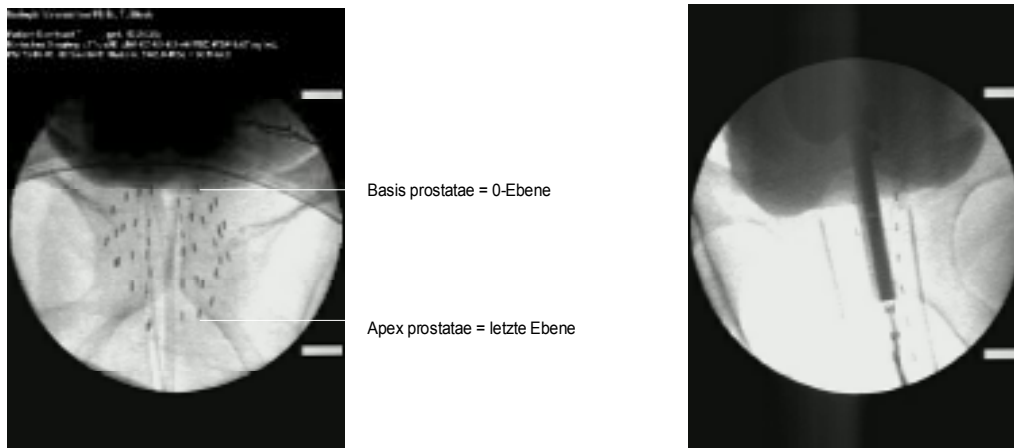


Abb. 7: Abdeckung der “0-Ebene” und Identifikation der “0-Ebene” durch simultane Darstellung im Longitudinalschnitt des transrektalen Ultraschalls und in der Durchleuchtung

Der Urologe führt die mit Seeds beladene Implantationsnadel (Prostate Seeding Set, MDTECH, Medical Device Technologies Inc.) über das Template perineal in die Prostata unter sonografischer Kontrolle auf der vorgebenen Retraktionsebene ein.

Durch Messung des Abstandes vom Template zum Nadelhub wird die entsprechende Retraktionsebene schnell identifiziert (Abb. 8).



Abb. 8: Bestimmung der Retraktionsebene durch Messung des Abstandes Template zum Nadelhub

Wenn die Nadelspitze die Zielkoordinate erreicht, erscheint auf dem Ultraschallmonitor ein helles Echomuster („Star“). Nach kurzer weiterer Insertion mit konsekutiver Retraktion und erneuter Insertion auf die Retraktionsebene erscheint auf dem Ultraschallmonitor ein weißer Doppelreflex („Hamburger“), der die Nadelspitze darstellt.

Es schließt sich die Ablage der Seeds durch Halten des Mandrins und Retraktion der Implantationsnadel an.

Die Implantation einer jeden Nadel wird fluoroskopisch mittels Bildwandler kontrolliert (Abb. 6). Es ist das Ziel, im Durchleuchtungsbild eine weitgehende Übereinstimmung der Positionen der einzelnen Seeds mit denen im zweidimensionalen Bestrahlungsplan, der als unmittelbare Vorlage des „Postionsdesigns“ im Sinne der Qualitätskontrolle bei Implantation dient, zu erreichen (Abb. 9).

Diese Implantationen wiederholen sich entsprechend der Nadelzahl im Implantationsplan. Das Zielvolumen in der Prostata beträgt 145 Gy (Prostata umschließende Isodose).

Im *eigenen Patientenkollektiv* werden durchschnittlich $46,0 \pm 10,1$ Seeds mit $17,6 \pm 3,7$ Prostatapunktionen implantiert; das durchschnittliche Prostatagewicht beträgt $32,1 \pm 10,8$ ml (18).



Abb. 9: Korrelation der Positionen einzelner Seeds im Durchleuchtungsbild mit denen im zweidimensionalen Bestrahlungsplan zur Qualitätskontrolle der Seedimplantation

0.4 Obligate Zystoskopie

Postoperativ muß immer eine Zystoskopie erfolgen, um eindeutig festzustellen, dass Seeds nicht in die Harnblase disloziert sind. Daraus können Unterdosierungen und Probleme im Strahlenschutz (Seedverlust bei Miktion) resultieren.

Bei konsequenter Abdeckung der Ebene unmittelbar unterhalb der Harnblase („0-Ebene“) kam es im *eigenen Patientenkollektiv* in 6% zu einer solchen Seedislokation (18).

Sind Seeds in die Harnblase disloziert, werden sie endoskopisch entfernt und unter Beachtung des Strahlenschutzes geborgen bzw. entsorgt. Um Unterdosierungen zu vermeiden, erfolgt unmittelbar eine Reimplantation derselben Anzahl von Seeds an definierter Position.

Unter konsequenter simultaner Kontrolle der Seed-Position im transrektalen Ultraschall und im Durchleuchtungsbild (Abb. 7) ist das Risiko der Seedislokation im *eigenen Patientenkollektiv* deutlich auf <1% reduziert.

Die Implantation endet mit der Einlage eines transurethralen Spülkatheters zur kontinuierlichen Spülung der Harnblase; der Katheter wird nach 30 - 60 Minuten entfernt. Kein Patient wird nach ambulanter interstitieller Seedimplantation mit einer Harnableitung entlassen.

0.5 Postimplantations-Kontrolle am eigenen Patientenkollektiv:

Im *eigenen Patientenkollektiv* wird bereits unmittelbar nach Implantation eine Kontrolle der Dosisverteilung vorgenommen. Wie bei der Online-Volumetrie (Abb. 4) wird die Prostata ebenfalls in 5 mm Schritten transrektal sonografisch vermessen einschließlich „cut above“ und „cut below“. Die Seeds sind auf den Schnitten als weiße Reflexe zu erkennen. Nach der Detektion und Markierung der Seeds wird die Kontur des Zielorgans Prostata sowie der Risikoorgane eingezeichnet und das Dosisvolumenhistogramm berechnet. Bei einer D90 <140Gy erfolgt in derselben Sitzung eine sofortige Nachimplantation, sodass die Qualität der Implantation unmittelbar verbessert wird.. Die so ermittelten Daten werden mit den Ergebnissen der postoperativen CT-Untersuchung korreliert (88). In den Abb. 10 und 11 sind die Ergebnisse der D90 und V100 der Online-Planung, der Postimplantationskontrolle und der CT-Nachplanung von 55 Patienten dargestellt.

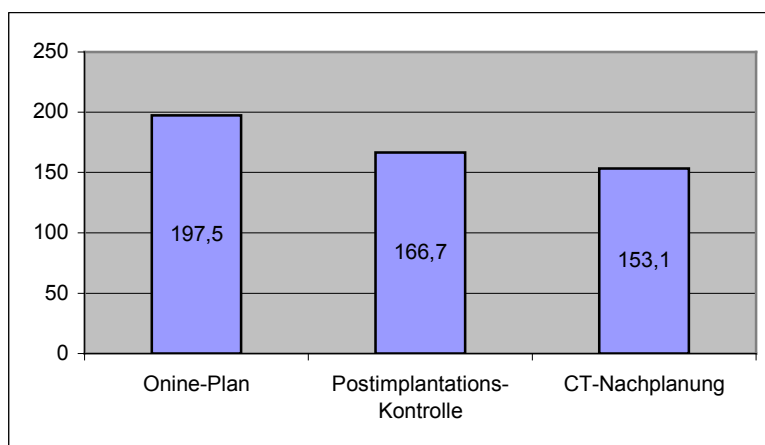


Abb. 10: D90 (Gy) der Online-Planung, der Postimplantationskontrolle und der CT-Nachplanung (SD $\pm 9,8$ Gy, $\pm 18,3$ Gy bzw. $\pm 22,7$ Gy)

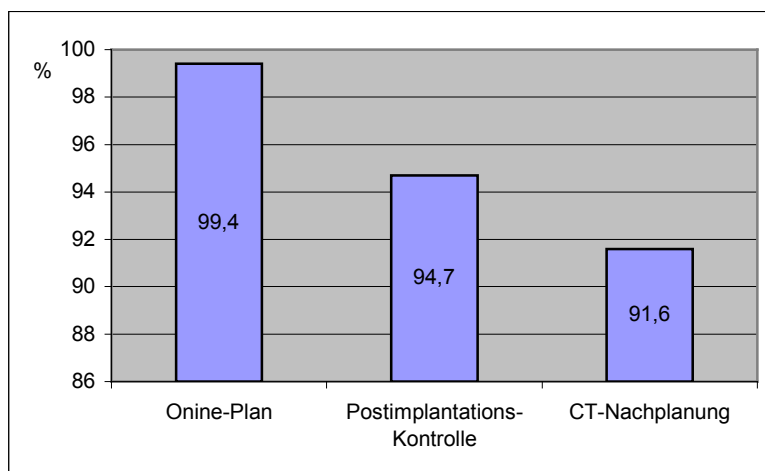


Abb. 11: V100 der Online-Planung, der Postimplantationskontrolle und der CT-Nachplanung (SD $\pm 0,9$ %, $\pm 3,6$ % bzw. $\pm 4,9$ %)

Im Vergleich der Ergebnisse der Postimplantationskontrolle mit der CT-Nachplanung ergibt sich für D90 bzw. V100 Differenzen von etwa 13 Gy bzw. 4%. Derzeit werden diese Ergebnisse validiert. Die Aussagekraft zur Evaluation der Implantationsqualität erscheint ausreichend, da die Unterschiede zu gering zu sein scheinen, um klinische Relevanz zu erreichen. Dieses Vorgehen ist aber die einzige Möglichkeit des Versuchs einer Qualitätskontrolle zeitlich direkt nach Seedimplantation.

0.6 CT-Nachplan

Allgemein wird die Qualitätskontrolle nach Implantation mit einer Computertomographie des Beckens durchgeführt (101). Bei einem Schichtabstand und einer Schichtdicke von 3 mm wird die Prostata mit allen implantierten Seeds dargestellt. Nach Einlesen der DICOM-Daten in das Bestrahlungsplanungssystem erfolgt die Konturierung der Prostata und der Risikoorgane.

Die Seeds werden aufgrund von Dichteunterschieden von der Software automatisch erkannt. Nach Berechnung der Dosisverteilung lässt sich die Qualität der Implantation beurteilen. Da die Computertomografie erst zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt, ist die Beeinflussung der Dosisverteilung im Sinne einer „Nachspickung“ nur eingeschränkt möglich. Einige Arbeitsgruppen versuchen daher – wie vorstehend dargestellt –, bereits intraoperativ mit Hilfe des transrektalen Ultraschalls die Dosisverteilung zu evaluieren (88). Die untersuchten Kollektive sind aber noch zu klein, um eine endgültige Wertung vorzunehmen (41,85,88) Die Fusion von MR- mit den CT-Bildern ist eine weitere Möglichkeit, die Prostata von den umgebenden Weichgeweben abzugrenzen.

Im CT ist die Abgrenzung der Prostata vom periprostatischem Gewebe schwierig, sodass nicht zu vernachlässigende Volumendifferenzen auftreten können. Daraus wiederum resultieren Differenzen wichtiger Bestrahlungsparameter in der CT-Nachplanung.

Aus diesem Grunde erfolgt am *eigenen Patientenkollektiv* zum Zeitpunkt des Nachplanungs-CT (Tag 30) immer eine TRUS-Volumetrie in 5 mm Inkrementen in Lithotomieposition des Patienten. Dieses Vorgehen zielt auf das Abstimmen des im CT ermittelten mit dem in der TRUS-Volumetrie bestimmten Drüsenvolumens.

Abb. 12 zeigt den Vergleich bei 40 Patienten der Volumina im Online-Plan, in der Postimplantationskontrolle und CT-Nachplan (17).

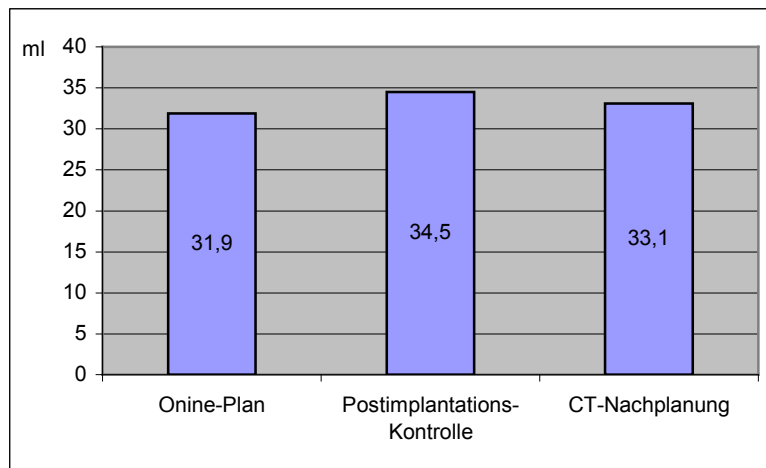


Abb. 12: Differenzen des Prostatavolumens (ml) der Online-Planung, der Postimplantationskontrolle und der CT-Nachplanung (SD $\pm 7,3$ ml, $\pm 8,0$ ml bzw. $\pm 8,4$ ml)

1. Welche radioaktiven Arzneimittel werden benutzt und für welche Anwendungsindikationen sind diese zugelassen?

1.1 Radioisotope:

Bei der permanenten Implantation von Prostatakarzinomen werden zur Zeit in Deutschland überwiegend ^{125}Jod -, vereinzelt auch $^{103}\text{Palladium}$ -Seeds (Abb. 13,14) eingesetzt.

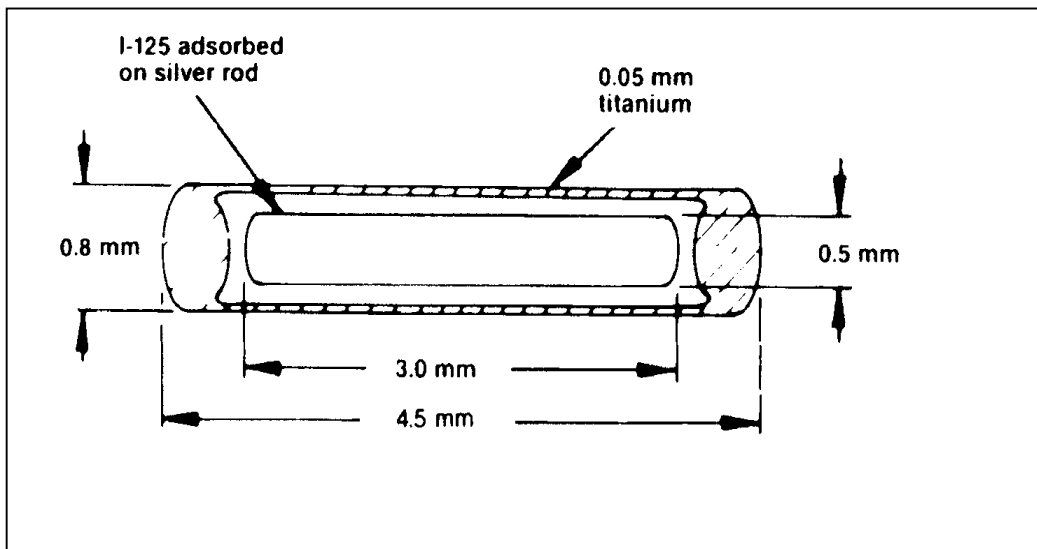


Abb. 13: ^{125}J -Seed Mediphysics Model 6711

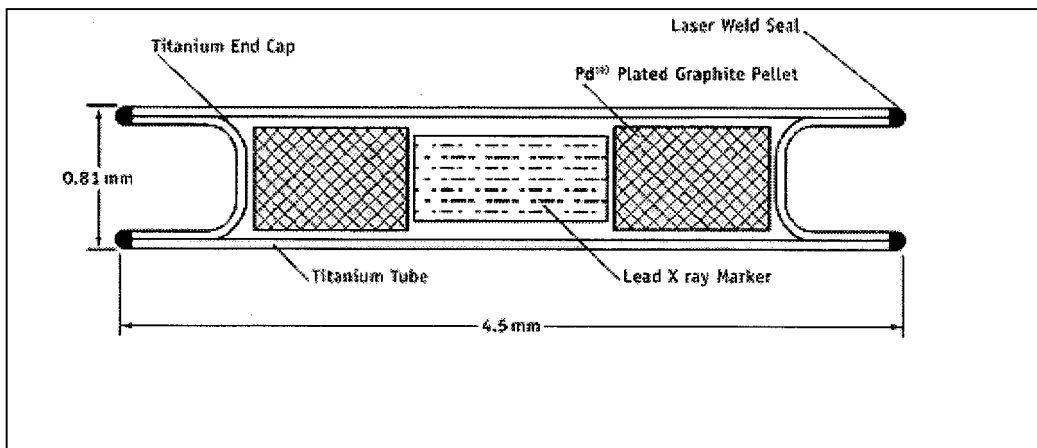


Abb. 14: ^{103}Pd -Seed Indigo Theraseed Model 200

Beide Radioisotope sind 4,5 mm lang und haben einen Durchmesser von ca. 0,8 mm (Abb. 13,14).

1.2 Physikalische Eigenschaften:

Die physikalischen Eigenschaften der Isotope (Tab. 1) unterscheiden sich dabei geringfügig. Ein wesentlicher Unterschied liegt in der Halbwertszeit der Isotope, welche bei ^{103}Pd 17 Tage und beim ^{125}J 59,7 Tage beträgt (27,53)

Im Vergleich der physikalischen Eigenschaften beider Isotope (Tab. 1) findet man nicht nur eine kürzere Halbwertszeit, sondern auch eine höhere Dosisleistung bei ^{103}Pd . In der Vergangenheit wurde daher versucht, ^{103}Pd bei undifferenzierten Tumoren einzusetzen. Im Rahmen von klinischen Studien fand sich aber kein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit. Die kurze Halbwertszeit wird beim ^{103}Pd als größter Nachteil gesehen, da die Seeds nur etwa eine Woche gelagert werden können. Danach ist die Aktivität so gering, dass ein Einsatz nicht mehr sinnvoll erscheint (9,145).

physikalische Eigenschaften	^{125}J	^{103}Pd
Halbwertszeit	59,7 Tage	16,97 Tage
Energie	27,4 keV	21 keV
Dosisleistung	0,07 Gy/h	0,19 Gy/h.
Photonen / Zerfall	1,8	0,8

Tab. 1: Physikalische Eigenschaften ^{125}J und ^{103}Pd

^{125}J ist nicht nur beim Prostatakarzinom eingesetzt worden (62). In einigen Zentren wurden die Seeds auch bei Kopf-Hals-Tumoren (52), okulären Melanomen (63,104,153), Ösophaguskarzinomen (139), Pankreaskarzinomen (42,64,133), Hirntumoren (77,129,130) und Bronchialkarzinomen (63,65,87) eingesetzt. Dabei wurde ^{125}J sowohl temporär als auch permanent zur Anwendung gebracht.

Zwei Gründe sprechen für den Einsatz von Seeds bei Permanentimplantationen: zum einen die kurze Halbwertszeit, zum anderen die niedrige Dosisleistung, welche unter 30 keV liegt (Tab 2).

Radionuklid	$t_{1/2}$ (Tage)	Energie (keV)
^{60}Co	1925,5	1253
^{103}Pd	16,97	21
^{125}I	59,3	28,4
^{137}Cs	10958	614,1
^{192}Ir	73,831	370,7
^{198}Au	2,696	405,0

Tab. 2: Gammastrahlende Radionuklide

Fragen zur Wirksamkeit

2. Wie ist ein lokal begrenztes Prostata-Ca in den gängigen Klassifikationen definiert und wird die permanente Brachytherapie auch in anderen Stadien als diesen eingesetzt?

2.1 Klassifikation des Prostatakarzinoms:

Die Klassifikation des lokal begrenzten Prostatakarzinoms orientiert sich grundsätzlich an dem T-Stadium (lokale Tumorausdehnung), Gleason Score (histologisches Zellwachstumsmuster) und dem Wert des prostataspezifischen Antigens zum Zeitpunkt der Diagnose (iPSA).

Grundsätzlich soll ein am Prostatakarzinom Erkrankter eine Lebenserwartung >5 Jahre haben. Die Tumorerkrankung orientiert sie sich an den folgenden prognostischen Risikogruppen (14, Tab. 3):

Risiko	klinisches Stadium	Bemerkung
niedrig	cT1c - cT2a Gleasonscore 2-6 iPSA < 10 ng/ml	kein Kriterium erhöht
mittel	> cT2a oder Gleasonscore > 6 oder iPSA > 10 ng/ml	1 Kriterium erhöht
hoch	> cT2a oder Gleasonscore > 6 oder iPSA > 10 ng/ml	2 Kriterien erhöht

Tab. 3: Klassifikation bzw. prognostische Risikogruppen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

2.2 Internationale und nationale Empfehlungen:

Die Selektionskriterien für die permanente Brachytherapie sind von der American Brachytherapy Society (ABS), European Society of Therapeutic Radiation and Oncology (ESTRO) und European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) vorgegeben (6,102). Auch die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) und die Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU) haben Empfehlungen publiziert (156).

Diese Empfehlungen der einzelnen Fachgesellschaften unterscheiden sich punktuell, worauf im Abschnitt "Ein- und Ausschlußkriterien" (Ziffer 5) noch eingegangen wird.

2.3 Behandlungsoptionen von Prostatakarzinomen mittleren und hohen Risikos:

Nach den amerikanischen und europäischen Empfehlungen kann die permanente Seedimplantation zunächst grundsätzlich auch bei Prostatakarzinomen intermediären und hohen Risikos in Kombination mit einer perkutanen Strahlenbehandlung eingesetzt werden (6,102). Hierbei erfolgt eine perkutane Radiatio (45-50 Gy) nach (2-6 Wochen) oder vor einer Seedimplantation im Sinne eines "Boost".

Auf dem Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle, 12.-13. April 2002, wurde im intermediären Risiko eine alleinige Seedimplantation bei weiteren, in den ABS-Empfehlungen bisher nicht vorgesehenen Tumorstadien (Tab. 4), empfohlen (54):

cT1c Gleason Score 7 PSA 0-4
cT1c Gleason Score 7 PSA 4-10 1 positive Biopsie
cT2a Gleason Score 6 PSA 10-20
cT2b Gleason Score 6 PSA 0-10
cTc Gleason Score 6 PSA 10 - 20

Tab. 4: erweiterte Indikationen zur alleinigen permanenten Brachytherapie (54)

3. Anhand welcher Methoden wird ein zu behandelndes Prostata-Ca diagnostiziert und seine Stadien bestimmt?

3.1 Diagnostische Methoden:

Die diagnostischen Methoden zur Erkennung eines Prostatakarzinoms orientieren sich an den „Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen“ der DGU (99). Der diagnostische Algorithmus ist in Abb.15 wiedergegeben.

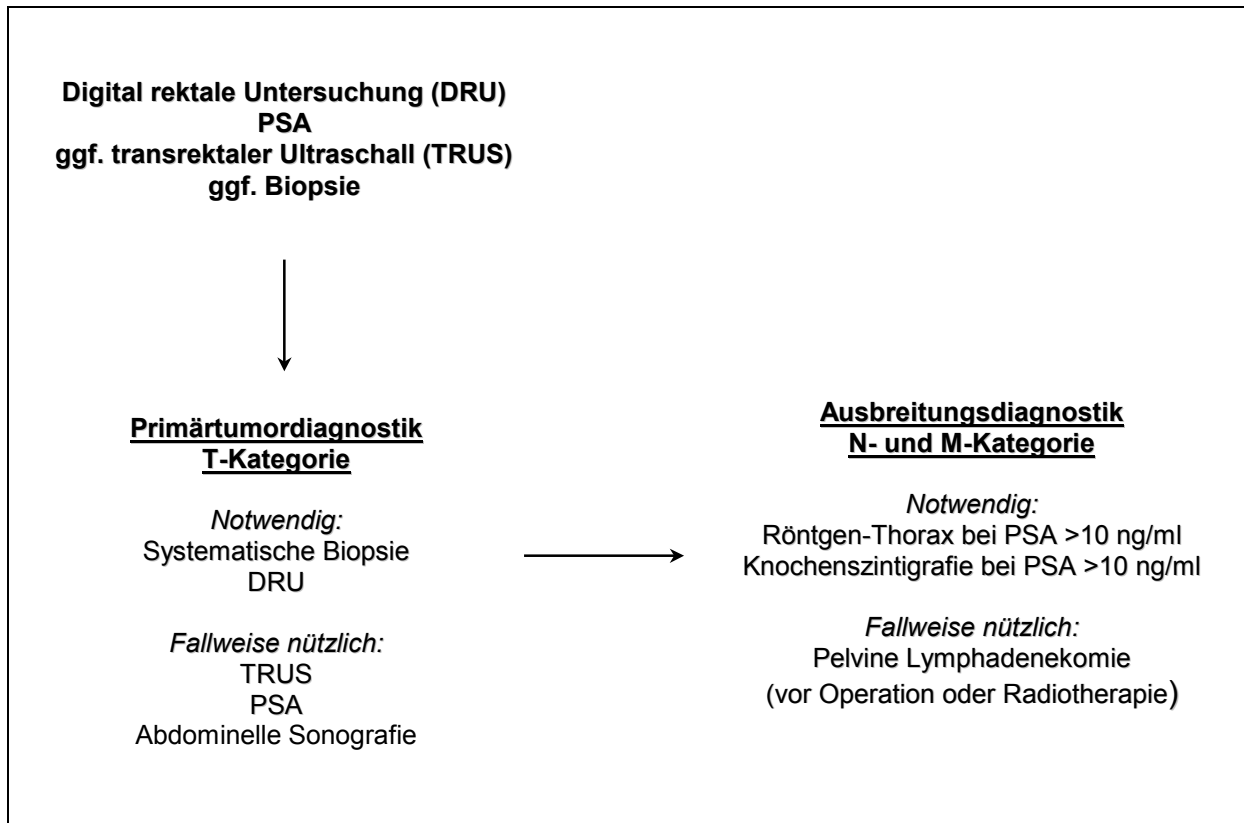


Abb. 15: Diagnostischer Algorithmus des Prostatakarzinoms [modifiziert nach (99)]

3.2 Sextantenbiopsie der Prostata:

Die Behandlung eines Prostatakarzinoms setzt obligat die histologische Diagnose voraus. Dies erfolgt mit der systematischen Sextantenbiopsie unter transrektaler Ultraschallkontrolle: Es werden aus dem rechten und linken Drüsenlappen jeweils 3 Stanzbiopsien entnommen, weitere suspektere Areale (DRU, TRUS) werden zusätzlich biopsiert (99). Voraussetzungen einer korrekten Biopsie sind ein technisch adäquater Ultraschall und anatomische Kenntnisse der Prostata (79) sowie die komplette Befundanforderung an den Pathologen (Spezifikation der Entnahmestelle/Probenröhrchen, Befunde von DRU und TRUS mit dem Ergebnis des PSA-Wertes und des PSA-Quotienten).

3.3 Primärtumor (T-Kategorie):

Die Determination der T-Kategorie erfolgt mit der DRU, die zwar keine T1-Tumoren erfasst, aber T4-Karzinome ausschließt. Die Übereinstimmung mit dem pathologisch-histologischen Befund (pT-Stadium) beträgt 61% (21).

Die mittels TRUS durchgeführte Bestimmung der T-Kategorie korreliert mit dem pT-Befund in 37 - 58%, ist also mit der DRU vergleichbar (3,127). Der wesentliche Vorteil des TRUS ist die Diagnose des Samenblasenbefalls.

3.4 Lymphknotenbefall (N-Kategorie):

Eine Staging-Lymphadenektomie wird nicht generell empfohlen (156). Eine Lymphadenektomie sollte diskutiert werden, wenn sich aus der Partin-Tabelle (108) ein Risiko der Lymphknotenmetastasierung >10% ergibt. Bei der Partin-Tabelle handelt es sich um ein Normogramm, das anhand des T-Stadiums, Gleason Scores und iPSA-Wertes die prozentuale Wahrscheinlichkeit eines auf die Drüse beschränkten Tumors, Befall der Samenblasen, extrakapsulärer Ausbreitung und Lymphknotenmetastasierung ergibt.

CT und/oder MRT zur Beurteilung des Prostatakarzinoms und der N-Kategorie sind nicht notwendig (99,156).

3.5 Fernmetastasen (M-Kategorie):

Bei PSA-Werten <10 ng/ml wird kein routinemässiges Knochenszintigramm und kein Röntgen-Thoraxbild durchgeführt (99,156).

4. Welche Ziele gelten, in Abhängigkeit vom spezifischen Stadium, für die Behandlung des Prostata-Ca?

4.1 Tumorkontrolle:

Die Behandlung des lokal begrenzten Prostata-Ca zielt zwingend primär auf die Heilung der Tumorerkrankung. Kuration bezieht sich hierbei auf die lokale Tumorkontrolle im Sinne der Radikalität der Therapiemaßnahme, das erkrankungsfreie Intervall (disease free survival = DFS) und auf die Überlebenszeit des Patienten. DFS ist definiert als PSA-rezidivfreies Überleben (relapse free survival = RFS). Synonyme sind bNED (= biochemical no evidence of disease), BDF (= biochemical disease-free survival) und FFBF (= freedom from biochemical failure).

4.2 Lebensqualität:

Immer mehr treten in der Onkologie Aspekte der Lebensqualität in den Vordergrund. Hierunter werden frühe sowie späte Auswirkungen der Behandlung im Sinne der Beachtung der Integration aller körperlichen, seelischen und sozialen Prozesse (im angloamerikanischen Sprachraum „health related quality of life (HRQOL)“ subsumiert (11). Hier sind bei der Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms insbesondere die Inzidenz der Inkontinenz und die der Erektionsstörung zu nennen.

Der „Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT)“-Fragebogen wird im angloamerikanischen Sprachraum am meisten zur Evaluation der Lebensqualität eingesetzt. Seit Ende 1980 hat sich in Europa der von der EORTC Study Group on Quality of Life entwickelte EORTC-QLQ C30-Fragebogen durchgesetzt (11).

Dieser Evaluations-Fragebogen wird auch im *eigenen behandelten Patientenkollektiv* zum Zeitpunkt der Präplanung sowie 4 Wochen, 3, 6 und 12 Monate nach permanenter Brachytherapie eingesetzt, um so die Lebensqualität eines jeden individuellen Patienten exakt zu dokumentieren.

4.3 Zielkriterien:

Demgemäß gelten etwas vereinfachend zusammenfassend als Ziele:

- I. Hauptzielkriterium: PSA-freies Überleben („Heilung“),
- II. Nebenzielkriterien: Lebensqualität, Überlebenszeit.

Da in dieser Stellungnahme die permanente interstitielle Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms das zentrale Thema darstellt, wird auf die Behandlungsziele lymphknotenpositiver und/oder hämatogen metastasierter Karzinome bewußt verzichtet.

5. Welche Ein- / Ausschlusskriterien für die permanente Brachytherapie können Sie benennen?

5.1 Internationale und nationale Empfehlungen:

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die permanente Brachytherapie sind von der ABS (Tab. 5), ESTRO/EORTC (Tab. 6, Tab. 7) und DEGRO/DGU (Tab. 8) unterschiedlich vorgegeben (6,102,156).

<p><i>Brachytherapie als Monotherapie:</i></p> <p>PCa mit niedrigem Risiko</p>
<p><i>Brachytherapie als "Boost" zur perkutanen Radiatio:</i></p> <p>PCa mit mittlerem bzw. hohem Risiko</p>
<p><i>Klinische Ausschlusskriterien:</i></p> <p>Lebenserwartung < 5 Jahre, große oder schlecht verheilte TUR-Prostata-Defekte, erhöhtes Narkoserisiko, Prostatavolumen >60 ml, ggf. neoadjuvante Hormonblockade zur Volumenreduktion</p>
<p><i>relative Kontraindikationen:</i></p> <p>Diese Patienten sind keine Idealkandidaten für eine Brachytherapie, sind aber auch erfolgreich implantiert worden. Anfänger sollten solche Patienten nicht behandeln.</p> <p><u><i>Patienten mit erhöhtem Komplikationsrisiko:</i></u></p> <p>hoher Mittellappen, vorausgegangene perkutane Radiatio, hoher IPSS, vorausgegangene Beckenchirurgie, schlecht eingestellter Diabetes mellitus mit Wundheilungsstörungen.</p> <p><u><i>Technische Schwierigkeiten mit möglicherweise inadäquater Dosisabdeckung:</i></u></p> <p>vorausgegangene TUR-Prostata, Prostatavolumen > 60 ml zum Implantationszeitpunkt, prominenter Mittellappen, Samenblasenbefall</p>

Tab. 5: Selektionskriterien für die permanente Brachytherapie nach den Empfehlungen der ABS (102)

Im Gegensatz zu den Empfehlungen der ABS kommen ESTRO/EORTC zu dem Schluß, derzeit bestünde keine Evidenz, die Kombination einer perkutanen Strahlentherapie mit einer permanenten interstitiellen Seedimplantation erhöhe die Therapiewirksamkeit (6).

Die Empfehlungen der DEGRO/DGU (156) beziehen sich nur auf die permanente Brachytherapie von Prostatakarzinomen niedrigen Risikos (Tab. 8).

Die Kontraindikationen der DEGRO/DGU unterscheiden sich nicht wesentlich von den amerikanischen und europäischen Fachgesellschaften (6,102,156).

	“Recommended Do well”	“Optional fair”	“Investigational Do poorly”
PSA (ng/ml)	< 10	10 –20	> 20
Gleason score	< 7	7	8 – 10
Stadium	T1c – T2a	T2b – T2c	T3
IPSS	0-8	9-19	> 20
Prostatavolumen (g)	< 40	40 – 60	> 60
Q _{max} (ml/s)	> 15	15 - 10	< 10
Restharn (ml)			> 200
TUR-P ±			+

Tab. 6: Selektionskriterien für die permanente Brachytherapie nach den Empfehlungen der ESTRO/EORTC (6)

Lebenserwartung < 5 Jahre
metastatische Erkrankung
vorangestellte transurethrale Resektion der Prostata (TURP) mit großem Defekt (Erhöhung des Inkontinenzrisikos sowie nicht optimaler Dosisverteilung)
Blutungsrisiko, Absetzen von ASS und Antikoagulantien 7 Tage vor Implantation
Prostatavolumen > 50 ml (“Schambeinwinkelinterferenz” mit erhöhter Seedsapplikation und daraus resultierender Morbiditätserhöhung), evt. Volumenreduktion (~ 30%) durch Androgendeprivation

Tab. 7: Kontraindikationen für die permanente Brachytherapie nach den Empfehlungen der ESTRO/EORTC (6)

PSA (ng/ml)	< 10
Gleason score	< 7
Stadium	≤ T2a
Prostatavolumen (g)	> 50
Q _{max} (ml/s)	> 15
Restharn (ml)	< 50
postive Biopsien	1/6
IPSS	0 - 8

Tab. 8: Selektionskriterien für die permanente Brachytherapie nach den Empfehlungen der DEGRO/DGU (156)

5.2 Einfluß des extraprostatatischen Tumorwachstums auf die permanente Brachytherapie:

Insbesondere die Limitierung auf 1/6 positive Prostatabiopsie in den Empfehlungen der DEGRO und DGU (Tab. 8) ist zu diskutieren (Wirth 2002): Weder ABS noch ESTRO und EORTC (6,102) spezifizieren in der Indikationsstellung die Zahl der positiven Prostatabiopsien. In den USA gilt, dass nicht mehr als 50% der Stanzbiopsien positiv sein sollten (54).

Merrick et al. (90) untersuchten den Einfluß des Prozentsatzes positiver Biopsien auf das PSA-freie Überleben bei 262 Patienten mit Prostatakarzinomen niedrigen, mittleren und hohen Risikos, die sich einer alleinigen permanenten Brachytherapie unterzogen. Der prozentuale Anteil positiver Biopsien stellte jedoch zur Vorhersage des PSA-freien 5-Jahres-Überlebens von Patienten mit Karzinomerkrankungen niedrigen, mittleren und hohen Risikos kein statistisch signifikantes Prognostikum dar. Nur der Gleason Score im mittleren Risiko und der initiale PSA Wert im hohen Risiko waren statistisch signifikante Prognosefaktoren. Die Autoren schlußfolgerten, die fehlende Signifikanz des Anteils positiver Prostatabiopsien resultiert aus der Dosisescalation bei permanenter Brachytherapie, die hier weit höher ist als bei der perkutanen Strahlentherapie und aus der Möglichkeit, die periprostatatische Region intensiver ("clinical target volume") als mit der radikalen Prostatektomie zu behandeln.

Auch die Canadian Genito-Urinary Radiation Oncologists Consensus Conference analysierte – unabhängig von der Therapieoption radikale Prostatektomie, perkutane Bestrahlung oder permanenter Brachytherapie - als prädikive Faktoren eines Behandlungserfolgs iPSA, cT-Stadium und Gleason Score (5). Auch in allen prädiktiven Normogrammen, Algorithmen und Tabellen ist eine Kombination dieser 3 Parameter inkorporiert (5).

Auf der anderen Seite haben Patienten mit >3 positiven Sextantenbiopsien ein Risiko der extraprostatatischen Tumorausdehnung zwischen 43% und 76% (20,34), bei 1-3 positiven Stanzbiopsien betrug dieser Anteil jedoch nur 20% (20).

Bei perineuralem Tumornachweis erhöht sich das Risiko der extraprostatatischen Tumorausbreitung. Bei radikaler Prostatektomie wird dann empfohlen, die neurovaskulären Bündel sicher zu resezieren (44).

Demgemäss ist das Vorhandensein extraprostatatischen Tumorwachstums auch für die permanente Brachytherapie von relevanter klinischer Bedeutung und muss im Einzelfall immer evaluiert werden: Die Vorhersage des Risikos der extrakapsulären Ausbreitung (EPE) eines Prostatakarzinoms orientiert sich an den Partin-Tabellen (108, Tab. 9).

T-Stadium	PSA (ng/ml)	Gleason Score	EPE	N+	Samenblaseninfiltration
T1c	> 10	2 – 4	20%	0%	0%
T1c	6 - 10	7 (4 + 3)	47%	2%	8%
T2a	6 - 10	7 (4 + 3)	58%	5%	11%
T2b	6 - 10	8 - 10	57%	8%	19%

Tab. 9: Risikoabschätzung nach Partin-Tabellen (108)

Davis et al. (37) wiesen an 177 Prostatektomiepräparaten niedrigen Risikos eine EPE in einem Radius von 4 mm in > 90% der Patienten nach.

Butzbach et al. (24) zeigten, dass Seedimplantationen die Verschreibungsdosis 3-5 mm außerhalb der Prostatakapsel abdecken. Dies sollte bei Patienten niedrigen Risikos mit $\leq 50\%$ positiver Prostatastanzbiopsien ausreichen, um 95-100% der EPE zu bestrahlen (Abb. 16).

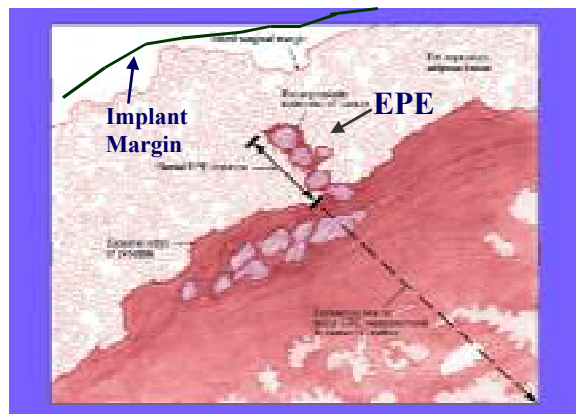


Abb. 16: EPE Ausdehnung und Rand der Verschreibungsdosis [entnommen aus (24)]

Demgemäss sollte die Empfehlung der DEGRO und DGU, nur eine positive Stanzbiopsie zur Indikationsstellung einer permanenten Seedimplantation zuzulassen, überdacht und wohl auch korrigiert werden.

6. Wie ist die Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie im Hinblick auf die in Frage 4 genannten Ziele für die jeweiligen Stadien des Prostata-Ca belegt?

6.1 Permanente Brachytherapie bei Prostatakarzinom niedrigen Risikos:

Die Ergebnisse der alleinigen Seedimplantation bei Patienten mit Prostatakarzinomen niedrigen Risikos sind in Tab. 10 dargestellt.

Autor	Jahr	Pat.	Isotop	bNED (%)	mediane Nachbeobachtung (Monate)	bNed (Jahre)
Merrick (91)	2001	190	$^{125}\text{I}/^{103}\text{Pd}$	97	31	5
Radge (121)	2001	441	^{125}J	76	71	13
				76		10
				79		5
				84		3
Grimm (53)	2001	125	^{125}J	87	87	10
Merrick (92)	2001	47	$^{125}\text{J}/^{103}\text{Pd}$	97	37	5
Blasko (13)	2000	403	$^{125}\text{J}/^{103}\text{Pd}$	88	58	10
Blasko (13)	2000	103	^{103}Pd	94	49	5
Radge (122)	2000	147	^{125}J	66	122	10
Zelefsky (158)	2000	146	^{125}J	88	48	10

Tab. 10: Ergebnisse der alleinigen Seedimplantation bei Patienten mit Prostatakarzinomen niedrigen Risikos

ASTRO (2) definiert das PSA-Rezidiv als 3 konsekutive PSA-Anstiege nach einer Strahlentherapie.

Radge et al. (122) berichteten über Patienten, die zwischen 1987 und 1989 behandelt wurden, mit der längsten Nachbeobachtung von 13 Jahren (Tab. 10). Ein Teil der Patienten wurde in der "Vor-PSA-Ära" behandelt; 80% der Patienten hatten ein palpables Prostatakarzinom. Therapieversager wurden nach ASTRO-Kriterien definiert, wobei der 3. PSA-Wert >0,5 ng/ml betragen mußte. Späte biochemische Therapieversager waren ungewöhnlich, da 75% der PSA-Rezidive in den ersten 5 Jahren nach permanenter Seedimplantation auftraten. Nach 5 Jahren betrug die durchschnittliche Rate biochemischer Rezidive relativ konstant 1,5%/Jahr. Kein Patient entwickelte zwischen dem 10. und 12. Nachbeobachtungsjahr ein PSA-Rezidiv.

Grimm et al. (53) behandelten 125 Patienten zwischen 1988 und 1990 und publizierten einen Langzeitverlauf von 10 Jahren (Tab. 10). Sie wandten eine modifizierte ASTRO-Definition des PSA-Rezidivs an, nämlich nur 2 konsekutive PSA-Anstiege zur Rezidivdiagnostik. Die mediane Nachbeobachtung betrug 81,4 Monate. Nach 10 Jahren waren 87% der Patienten mit Tumoren niedrigen Risikos PSA-rezidivfrei. Von 59 Pat. (47% des Gesamtkollektivs) mit einer Nachbeobachtung >7 Jahre hatten 51 (86%) einen PSA-Wert <0,5 ng/ml; 48 (81%) hatten einen PSA Wert <0,2 ng/ml. Tumorrezidive traten jeweils zu 3% lokal bzw. systemisch auf. Ein weiterer protrahiert kontinuierlicher PSA-Abfall bis <0,2 ng/ml konnte auch noch 7-8 Jahre nach Seedimplantation beobachtet werden. Patienten, die in dieser Studie behandelt wurden, hatten ein statistisch erhöhtes progressionsfreies Überleben als die, die zwischen 1986 und 1987 eine permanente Brachytherapie erhielten (Abb. 17). Diese Ergebnisunterschiede korrelierten nicht mit der Patientenselektion. Die verbesserte biochemische Kontrolle korrelierte vielmehr mit der technischen Fortentwicklung der apparativen Ausstattung (hochauflösender transrektaler Ultraschall, 3D-rekonstruiertes Bestrahlungsplanungssystem)

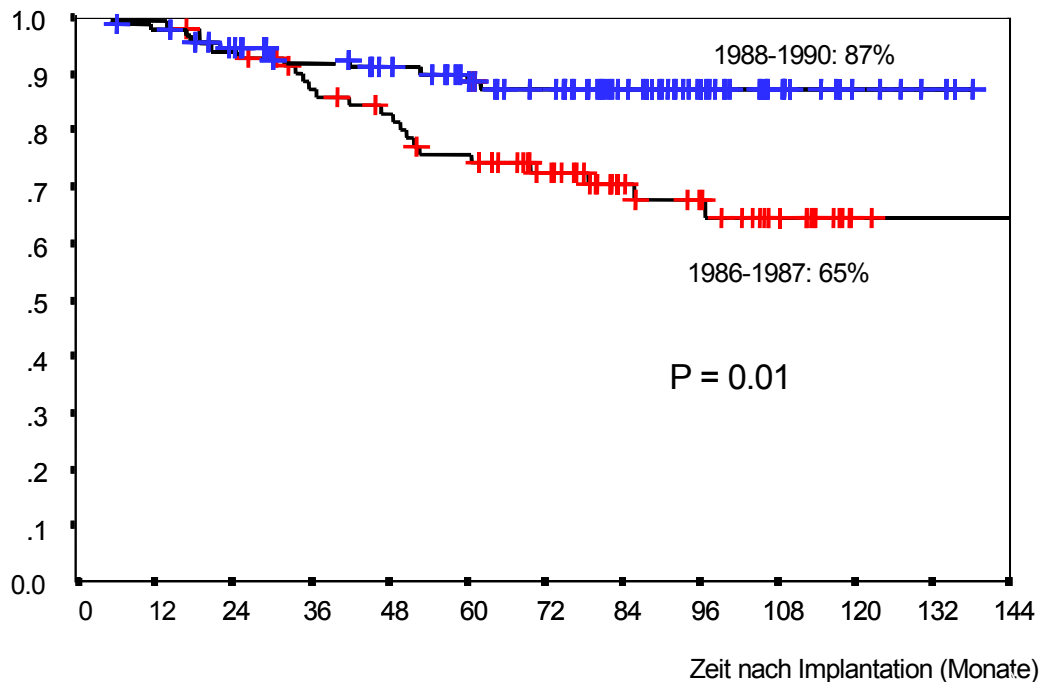


Abb. 17: Ergebnisse der Seedimplantation 1988–1990 und 1986-1987 [entnommen aus (53)]

Weitere 10-Jahresverläufe von Blasko et al. (13) und Zelefsky et al. (158) mit jeweils einem bNED von 88% substantiieren die gute Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie (Tab. 10).

Merrick et al. (92) behandelten Patienten im Lebensalter zwischen 48-62 Jahren (Tab. 10). Auch in dieser Altersgruppe mit Prostatakarzinomen niedrigen Risikos fand sich ein bNED nach 5 Jahren von 97,7%. Unter Beachtung der Beobachtungen, dass nach 5 Jahren die durchschnittliche Rate biochemischer Rezidive relativ konstant 1,5%/Jahr betrug und kein Patient zwischen dem 10. und 12.

Nachbeobachtungsjahr ein PSA-Rezidiv entwickelte (122), ist also auch für den sogenannten „jungen Patienten“ eine permanente Brachytherapie als Therapieoption immer in Erwägung zu ziehen.

6.2 Permanente Brachytherapie bei Prostatakarzinom mittleren und hohen Risikos:

Die ABS empfiehlt für Patienten mit Prostatakarzinomen mittleren und hohen Risikos eine kombinierte Behandlung mit perkutaner Strahlentherapie (45-50 Gy) und einer permanenten interstitiellen Seedimplantation oder Afterloading (102). Dies deshalb, weil Patienten mit Gleason Scores >6 und/oder iPSA-Werten >10 ng/ml ein erhöhtes Risiko eines extrakapsulären Tumorwachstums aufweisen. Die perkutane Bestrahlung soll insbesondere periprostatatisch wirken, aus der Aufsättigung durch eine interstitielle Brachytherapie mit ¹²⁵J (110 Gy) oder ¹⁰³Pd (90 Gy) resultiert ein „Boost“ in der Drüse direkt (13).

Diese Empfehlung ist aber keinesfalls unumstritten: Insbesondere die Empfehlungen der ESTRO und EORTC (6) weisen eindeutig darauf hin, derzeit gäbe es keine Evidenz, dass eine solche Behandlungskombination tatsächlich einen Vorteil bewirke.

In der Stellungnahme der DEGRO und DGU (156) wird auf die Möglichkeit eines kombinierten Vorgehens nicht eingegangen.

Im folgenden werden 2 Sachaspekte behandelt:

- a) tabellarische Darstellung der Ergebnisse eines kombinierten Vorgehens (Tab. 11),
- b) Vergleich einer alleinigen permanenten Brachytherapie bei Prostatakarzinomen mittleren und hohen Risikos mit denen niedriger Risikokategorie.

Autor	Jahr	Pat.	Isotop	bNED (%)	mediane Nachbeobachtung (Monate)	bNed (Jahre)
Radge (121)	2001	178	¹²⁵ J	mR+hR: 80	71	13
				80		10
				82		5
				87		3
Merrick (91)	2001	235	¹²⁵ J/ ¹⁰³ Pd	mR: 97,5 hR: 84,4	37	5
Blasko (13)	2000	231	¹²⁵ J/ ¹⁰³ Pd	mR: 85 hR: 62	58	10
Radge (122)	2000	82	¹²⁵ J	mR + hR: 79	122	10

Tab. 11: Ergebnisse der kombinierten perkutanen Bestrahlung mit permanenter Seedimplantation bei Patienten mit Prostatakarzinomen mittleren „mR“ und hohen Risikos („hR“)

Radge et al. (121,122) unterschieden nicht zwischen mittleren und hohen Risiko-Prostatakarzinomen und erkannten keinen Vorteil der Kombinationstherapie (Tab. 11). Als Indikation einer kombinierten perkutanen Strahlentherapie mit konsekutiver Seedimplantation wurden nur Patienten mit Hochrisikotumoren gesehen.

Merrick et al. (91) führten ihre Ergebnisse insbesondere auf die periprostatistische Seedabdeckung zurück und bestätigten ihre Beobachtungen auch an einem größeren Patientenkollektiv ein Jahr später (Tab. 11).

Auch die Seattle-Arbeitsgruppe (13) berichtete zwar über das sinnvolle rationale Konzept der Kombinationsbestrahlung, die Ergebnisse zeigten aber keinen signifikanten Vorteil: Progressionsfrei waren im intermediären bzw. hohen Risiko 85% bzw. 62% bei kombinierter Bestrahlung versus 84% bzw. 54% bei alleiniger permanenter Brachytherapie (Tab. 11). Aus diesen Ergebnissen leitete sich die erweiterte Indikation (Tab. 4) der interstitiellen Seedimplantation ab (53).

Demgemäss ist der Stellenwert der Kombination einer perkutanen Strahlentherapie in Kombination mit einer permanenten Brachytherapie umstritten. Nur prospektive Studien sind in der Lage, den Stellenwert dieser Therapiemodalität endgültig zu beurteilen.

Prostatakarzinome der mittleren und speziell auch hohen Risikokategorie wurden auch erfolgreich mit einer kombinierten Tele-/HDR-Brachytherapie (Afterloading) unter Einbeziehung der lokoregären Lymphabflusswege behandelt: Galalae et al. (49) berichteten über 144 Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von im Median 8 Jahren (60-171 Monate). Die tumorfreie Überlebensrate betrug 82,6%, die bNED-Überlebensrate 72,9%. Eine lokale Rezidivfreiheit zeigte sich bei T3-Tumoren in 91,3% und bei G3-Karzinomen in 70,6%. In der Multivarianz-Analyse waren der initiale PSA-Wert, die PSA-Kinetik nach kombinierter Tele-/HDR-Brachytherapie und das Fehlen einer neoadjuvanten Androgendeprivation unabhängige prognostische Faktoren.

7. Mit welcher Diagnostik (z.B. Untersuchungstechniken, Apparaten, Gesundheitsskalen, Laborparameter) werden die therapeutischen Ergebnisse (Zielgrößen) beurteilt?

Der zeitliche Ablauf des Nachsorgeplans wird in den einzelnen Empfehlungen unterschiedlich dargestellt (6,39,102,156).

Im *eigenen Patientenkollektiv* wird die Nachsorge im 1. Jahr dreimonatlich, vom 2.-5. Jahr halbjährlich und dann jährlich durchgeführt (19).

7.1 CT-Nachplanung:

Integraler Bestandteil der Nachsorge ist die CT-Nachplanung (6,101,156), die beim *eigenen Patientenkollektiv* standardisiert am 30. Tag nach Implantation erfolgt.

Die Dosimetrie nach permanenter Brachytherapie ist von entscheidender Bedeutung für die Qualität der Implantation. Die Postimplantations-Dosimetrie ist ein geeigneter Weg, die eigene Technik zu beurteilen und kritisch zu überprüfen, um so schneller das Plateau der Lernkurve zu erreichen (27,35). Die wichtigsten Indizes zeigt Tab. 12 (Rx=Verschreibungsdosis).

Index	Bedeutung	Wert (Empfehlung)
V 100	Anteil des Prostatavolumen in %, das die Verschreibungsdosis oder mehr erhält	80 - 95% Rx
D 100	Dosis, welche in 100% des Prostatavolumen erreicht wird	> 120 Gy
D 90	Dosis, welche in 90% des Prostatavolumen erreicht wird	> 140 Gy; > 90% Rx
V 200	Anteil des Prostatavolumen in %, das die doppelte Verschreibungsdosis oder mehr erhält	< 40% Rx
V200/V100	Anteil des Prostatavolumens, der mit mehr als der doppelten Verschreibungsdosis erreicht wird.	< 25% Rx
Dmin	kleinste Dosis, die in der Prostata erreicht wird	> 90 Gy

Tab. 12: Qualitätsindizes der Postimplantations-Dosimetrie (101)

Die Zielvolumenabdeckung (Prostata) ist der geeignete Weg, die Implantation im Einzelfall zu evaluieren. Um eine Analyse dosisabhängiger Effekte durchführen zu können, müssen die Indizes in einer größeren Gruppe untersucht werden. Roy et al. (126) kalkulierten als erste die V100 und stellten fest, dass lediglich Werte um 80 Gy erreicht wurden. Anfänglich wurden Seed-Fehlalagen

verantwortlich gemacht, später wurden jedoch Schwellungen der Prostata nach Implantation als Grund für die inadäquate Abdeckung herangezogen (9,86,149,150,155).

Im *eigenen Patientenkollektiv* fand sich keine signifikante Schwellung der Prostata zum Zeitpunkt der CT-Nachplanung (17): Beim Vergleich des Prostatavolumens unmittelbar vor und nach Implantation sowie an Tag 30 nach Implantation, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Drüsen volumina (Abb. 12).

Ursache dieser Volumendifferenzen resultieren wohl aus der unterschiedlichen Implantationstechnik in den USA und in Deutschland (Seedaktivität und damit unterschiedliche Punktionen und Seedanzahl), auf die noch später eingegangen wird (101,131).

In einem erfahrenen Brachytherapie-Team sollte der Wert für die V100 zwischen 80% und 95% und für die D90 >140 Gy liegen.

Im *eigenen Patientenkollektiv* (n=151) beträgt in der CT-Nachplanung die D90 median 152,6 Gy (durchschnittlich: 151,2±23,6) und die V100 median 92,8% (durchschnittlich 90,7±5,6)

Stock et al. (136) korrelierten verschiedene dosimetrische Indizes mit dem PSA-freien Überleben: Die Tumorkontrolle bei Patienten mit einer D90 >140 Gy war signifikant besser als bei Patienten mit einer D90 <140 Gy.

Neben der Dosimetrie der Prostata wird auch die Dosis an Urethra und Rektum berechnet (145,146). Bei Patienten, die im MSKCC implantiert wurden, konnte die Morbidität an der Urethra mit der maximalen zentralen Urethradosis korreliert werden. Dabei zeigte sich, dass Patienten, die weniger als das 2,5fache der Verschreibungsdosis an der Urethra erhielten, seltener Nebenwirkungen entwickelten (146,151). Mit Änderung der Implantationstechnik von der uniformen zur peripheren Seeds-Beladung der Prostata wurde keine wesentliche Steigerung der Morbidität beschrieben (94).

Am Rektum können selten Blutungen, Fisteln und Ulzerationen implantationsbedingte Folge sein. Aufgrund der geringen Inzidenz gibt es bisher wenige Daten bezüglich der Toleranzdosen im Bereich der Rektumvorderwand (57,93,145).

7.2 Lokale Tumorkontrolle:

Das anerkannt wichtigste Kriterium als Index der Tumorkontrolle ist der PSA-Wert (118,119,142).

Die Diagnose eines Tumorrezidivs leitet sich aus den ASTRO-Kriterien - 3 konsekutive PSA-Anstiege – (2) ab. Digital-rektale Untersuchung, transrektaler Ultraschall und/oder Prostatabiopsie sind von untergeordneter Bedeutung.

7.3 Nebenwirkungen:

In der Literatur werden zur Erfassung von therapieinduzierten Nebenwirkungen unterschiedliche Dokumentationsinstrumente verwandt.

Nebenwirkungen bezüglich Urogenital- und Kolorektalbereich sowie erektiler Funktion werden im *eigenen Patientenkollektiv* mit den jeweils existenten EORTC-Modulen (EORTC-QLQ C30-Fragebogen), dem Internationalen Prostata Symptomen Score und der modifizierten RTOG Toxizitätsskala dokumentiert.

8. Wie ist die Gültigkeit (Validität), Zuverlässigkeit (Reliabilität), Genauigkeit und Reproduzierbarkeit der in Frage 6 genannten Diagnostik belegt?

Als einziger klinischer Parameter lässt der PSA-Wert – wie vorstehend bereits dargestellt - Aussagen über die Genauigkeit und vor allem über die Zuverlässigkeit der permanenten Brachytherapie zu. Bei Werten $<0,5$ ng/ml ist von einem langfristigen PSA-freien Überleben auszugehen.

Bei der Qualität der Bildgebung ist die Computertomographie von Wichtigkeit. Bei der Computertomographie werden die Seeds aufgrund der Dichteunterschiede sicher erkannt.

Nachteil der Computertomographie ist die schlechte Abgrenzbarkeit der Prostata und des periprostatichen Gewebes in der Region der Basis und des Apex der Prostata. Hier wird versucht, mit Hilfe der Kernspintomographie (MR) oder des Ultraschalls die Prostata sicher vom umgebenden Gewebe – wie in Ziffer 0.6 ausführlich dargestellt - abzugrenzen (17,41,85).

Sowohl MRT- als auch CT-Untersuchungen werden jedoch erst zu einem Zeitpunkt eingesetzt, an dem die permanente interstitielle Seedimplantation längst beendet ist. Demgemäss ist eine direkte Optimierung des Implantationsergebnisses unmittelbar nach Behandlungsende nicht möglich.

Bei der Postimplantations-Kontrolle mit dem transrektalen Ultraschall unmittelbar nach permanenter Brachytherapie – wie in Ziffer 0.5 dargestellt - ist es hingegen möglich, noch zum Zeitpunkt der Implantation die Dosisverteilung zu optimieren. Verschiedene Arbeitsgruppen untersuchen dieses Vorgehen.

9. Welche Risiken sind mit der Behandlung mittels der permanenten Brachytherapie verbunden?

Nebenwirkungen nach einer permanenten Brachytherapie sind zeitlich kurzfristig (1-90 Tage), mittelfristig (3-12 Monate) und längerfristig (>1-2 Jahre) zu untergliedern. Folgende Organe bzw. Organsysteme sind betroffen: Urogenitaltrakt (obstruktive und/oder irritative Miktionsstörungen, Harnretention, Kontinenz, Potenz) und das Rektum.

Von Bedeutung ist, dass die permanente Brachytherapie höhere Bestrahlungsdosen (145 Gy) bei weniger Nebenwirkungen als die perkutane Strahlentherapie (66-78 Gy) erreicht. Der schnelle radioaktive Dosisabfall der Seeds ist zumindest theoretisch die optimale Therapiemodalität, um ein hohes Bestrahlungsvolumen im klinischen Zielvolumen Prostata bei gleichzeitiger Protektion des umliegenden Normalgewebes zu applizieren (43).

9.1 Irritative und/oder obstruktive Miktionsstörungen und Harnretention:

In einer im Jahre 2002 publizierten prospektiven Studie 62 behandelter Patienten trat ein Harnverhalt in der 1. Woche in 34%, im 1. Monat in 29%, im 3. Monat in 18% und im 6. Monat in 10% auf (80): Keinen Einfluß auf die Harnretention hatten präoperativer Harnstrahl und Restharn sowie die Gabe eines Alpha-Blockers, Androgendeprivation, Wahl des Radioisotops oder die Kombination mit perkutaner Bestrahlung. In der univariaten Analyse waren signifikante Prognosefaktoren einer Retention das Prostatavolumen vor Implantation und der IPSS Wert >10, in der Multivarianzanalyse einzig das Prostatavolumen nach Implantation. Die Autoren schlußfolgerten, dass ein Prostatavolumen >36 g und ein IPSS-Wert >10 prognostische Faktoren des Risikos eines Harnverhalts und Dauer der Harnableitung darstellen.

Bucci et al. (23) behandelten 282 Patienten: 43 Pat. (15%) entwickelten konsekutiv einen Harnverhalt. Die mediane Zeitdauer einer Dauerkatheter-Einlage betrug 21 Tage, wobei in 47% der Katheter bereits innerhalb einer Woche wieder entfernt wurde. Prädiktive Faktoren waren in der univariaten Analyse das Prostatavolumen vor und nach Implantation, der präoperative IPSS-Wert, der Quotient aus Prostatavolumen im Prä-Plan zum Prostatavolumen im CT-Nachplan sowie Dosimetriekriterien (V100, V150, V200, D90, maximale und mediane Urethradosis), in der Multivarianzanalyse hingegen nur der präoperative IPSS-Wert und der Quotient aus Prostatavolumen im Prä-Plan zum Prostatavolumen im CT-Nachplan.

Bei 160 an der Universität von Washington (58) implantierten Patienten entwickelten 47 Pat. (32%) einen Harnverhalt, bei 43 Pat. trat die Harnretention in den ersten 30 Tagen nach Implantation auf.

Kang et al. (70) berichteten über eine akute Miktionsstörung in 88% von 139 behandelten Pat.: Toxizität nach Grad I 23%, Grad II 45%, Grad III 20%; 14% der Patienten benötigten eine Harnableitung >1 Woche.

Zwischen 1992 und 1997 wurden 600 Pat. mit ^{125}J oder ^{103}Pd behandelt (50): 60 Tage nach Implantation entwickelten 37% der Patienten eine Grad I-Toxizität, 41% hatten eine Grad II- und 2,2% Grad III-Toxizität. Nach 120 Tagen zeigten sich Grad I- und II-Toxizitäten in 21% bzw. 12,8%, nach 6 Monaten in 21,4% bzw. 12,8%. Nach 1 Jahr hatten noch 12% der Patienten eine Grad I-Nebenwirkung. Als prädiktive Faktoren für eine Grad II-Toxizität wurden ein Prostatavolumen $>35\text{ ml}$ und ein IPSS-Wert >7 identifiziert.

Desai et al. (39) evaluierten 117 Patienten nach einer ^{125}J -Seedimplantation: Der IPSS-Wert erreichte 1 Monat nach Implantation seinen Maximalwert und reduzierte sich langsam auf den Ausgangswert nach 2 Jahren. Der AUA-Score korrelierte mit der Gesamtaktivität und dem Dosis-Volumen-Histogramm, jedoch (erstaunlicherweise) nicht mit dem Dosisvolumenhistogramm von Blase und Urethra.

Auch der prä- und postoperative (bis zur IPSS-Normalisierung) Einfluss eines Alphablockers bei ^{125}J - oder ^{103}Pd -Seedimplantationen wurde bei 170 Pat. untersucht (94): 2 Wochen nach Seedimplantation erreichte der AUA-Score das Maximum und reduzierte sich auf den Ausgangswert nach im Median 6 Wochen (durchschnittlich 13 Wochen). Die Alphablocker-Medikation wurde nach 26 und 50 Wochen noch bei 85% bzw. 56% der Pat. beibehalten. Bei 88,2% der Patienten wurde der transurethral eingelegte Katheter bereits am Tag der Implantation entfernt; 1 Patient hatte einen Katheter >5 Tage, 2 Patienten mussten sich einer TUR-P unterziehen. Es wurde diskutiert, dass diese geringe Inzidenz von Miktionsstörungen auf die mittlere Urethradosis von 115% der Verschreibungsdosis sowie auf den prä- und postoperativen Gebrauch von Alpha-Blockern zurückzuführen ist.

Brown et al. (22) beobachteten bei 87 Pat. in 79% über irritative und/oder obstruktive Miktionsstörungen: Grad I: 37%, Grad II: 37% und Grad III: 6% mit stärkster Ausprägung 2-4 Wochen nach permanenter Brachytherapie. Nach 6 Monaten bildeten sich diese Nebenwirkungen zurück, nach 12 Monaten waren 78% der Patienten beschwerdefrei.

Eine Übersicht des Auftretens eines Harnverhalts ergibt sich aus der Tabelle 13.

Autor	Jahr	Pat.	Isotop	Harnretention (%)
Locke (80)	2002	62	$^{125}\text{J}/^{103}\text{Pd}$	34
Bucci (23)	2002	238	^{125}J	15
Han (58)	2001	160	$^{125}\text{J}/^{103}\text{Pd}$	32
Kang (70)	2001	139	$^{125}\text{J}/^{103}\text{Pd}$	14
Gelblum (50)	1999	600	^{125}J	43
eig. Kollektiv (18)	2002	120	^{125}J	10

Tab. 13: Inzidenz der Harnretention nach permanenter Seedimplantation

Chen et al. (29) berichteten, dass der einzige signifikante Unterschied zwischen den Postimplantations-Dosis-Volumen-Histogrammen von ^{125}J - oder ^{103}Pd -Seedimplantationen die D90 der Urethra darstellt. Patienten, die eine ^{103}Pd -Seedimplantation erhielten, hatten weniger irritative und/oder obstruktive Miktionsstörungen.

38/50 Patienten (76%) hatten nach einer ^{125}J -Seedimplantation irritative und/oder obstruktive Miktionsstörungen (84). Der AUA-Score und die Uroflowmetrie verschlechterten sich signifikant im 1. und 3. Monat nach Behandlung. Konsekutiv verbesserten sich beiden Kriterien im 6. Monat nach permanenter Brachytherapie. Prädiktive Faktoren waren ein IPSS-Wert >8 und eine Alpha-Blocker-Medikation vor der Diagnose eines Prostatakarzinoms.

9.1.1 Eigenes Patientenkollektiv:

Es wurden 120 Pat. mit ^{125}J -Rapid Strands[®] (0,719 mCi) implantiert (18). Die Toxizität wurde mit der modifizierten RTOG GU Toxizitäts-Skala evaluiert (18). Es fanden sich folgende Nebenwirkungen: Grad I: 90%, Grad II: 2,7%, Grad III: 7,3%, Grad IV- bzw. Grad V: 0%. Die Inzidenz eines Harnverhalts (10%) trat in den ersten 24-48 Stunden nach Seedimplantation auf. Nach 12 Monaten kam es zur IPSS-Normalisierung. Die Inzidenz eines Harnverhalts ist relativ gering. Sie ist wohl auf die Verwendung höherer Seedaktivitäten und damit geringerer Seedanzahl und Punktionen zurückzuführen. In den USA werden nämlich Seeds niedrigerer Aktivität implantiert mit den Folgen der Zunahmen von Seedanzahl und Punktionen. Dies wiederum beeinflusst die Zunahme der Prostataschwellung.

Bei diesem Patientenkollektiv akzeptierte man eine D1 Urethra von 250 Gy im Online-Plan (18). Aus dem 10%-Auftritt eines Harnverhalts resultierte im *eigenen Patientenkollektiv* eine Reduktion der D1 Urethra auf 230 Gy im Online-Plan (Abb. 18).

Bei keinem der mit dieser Strategie konsekutiv 31 behandelten Patienten trat ein Harnverhalt auf. Inwieweit sich dieser Trend bestätigt, werden Folgeuntersuchungen evaluieren.

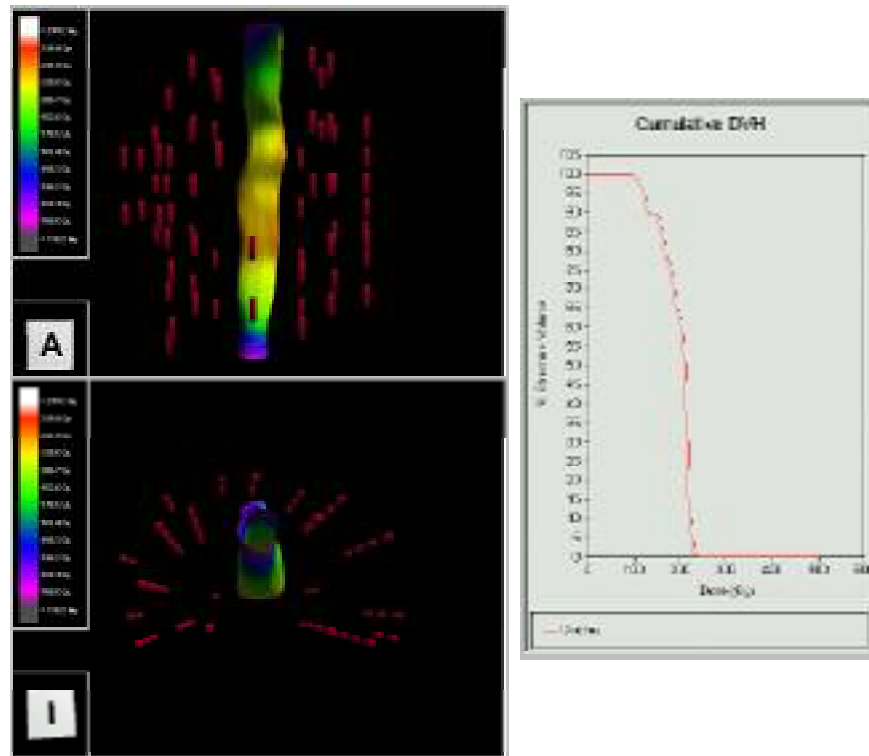


Abb. 18: D1 Urethra < 230 Gy zur Reduktion der Miktionsstörungen nach permanenter Brachytherapie

9.2 Inkontinenz:

Die Inzidenz der Inkontinenz nach permanenter Brachytherapie (0-6,6%) ist im Vergleich zur radikalen Prostatektomie (5-75%) extrem gering. Dieser postoperative hohe Schwankungsbereich (73) resultiert aus der Definition einer Inkontinenz, der Evaluations-Methode, der Unabhängigkeit des Untersuchers, Questionnaire vs. Befragung vs. Durchsicht der Krankenunterlagen sowie der Datenerhebung eines „Centers of Excellence“ vs. einer Multicenter-Analyse.

Bei Patienten, bei denen vor einer permanenten Brachytherapie keine transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P) durchgeführt wurde, beträgt die Inkontinenz hingegen 0% (18,39,94,121).

In einer Medicare-Analyse (10), die den ICD 9-Code („Inkontinenz“) bei 2114 Pat. nach interstitieller Brachytherapie kontrollierte, ergab sich eine Inzidenz der Inkontinenz von 6,6%, was ausgesprochen hoch erscheint. Methodeologisch ist sicher anzumerken, dass es sich – wie auch bei den hohen Inkontinenzangaben nach radikaler Prostatektomie – um eine Medicare-Analyse handelt. Es geht aus der Arbeit aber auch nicht hervor, bei wie vielen Pat. bereits vor der Implantation eine TUR-P erfolgte; 28 Pat. (1,3%) mußten sich wegen obstruktiver Miktionsstörungen jedoch nach der Implantation einer TUR-P unterziehen. Weiter ist die Eingabe des Suchbegriffs „ICD 9“ methodeologisch viel zu ungenau. Es hätte sichergestellt werden müssen, wie valide und reliabel diese Eingabe des ICD9-Suchbegriffs tatsächlich erfolgte.

Ist eine TUR-P der permanenten Brachytherapie voran- oder nachgestellt, so finden sich Inkontinenzraten von 12,5% (120) und 6% (147). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Empfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften, bei vorangegangener TUR-P mit größerem Defekt keine permanente Brachytherapie durchzuführen.

9.2.1 Eigenes Patientenkollektiv:

Im eigenen Patientenkollektiv trat nach >3 Monaten keine Inkontinenz auf (18). Die Dokumentation der Inkontinenz erfolgte mit dem EORTC-QLQ C30-Fragebogen, der ausdrücklich in den Fragen 43 („*Hatten Sie Probleme, den Urin zu halten?*“) und 44 („*Wieviele Vorlagen benötigten Sie pro Tag?*“) Inkontinenzsymptomaten abfragt.

Bei 1 Patienten (0,8%) erfolgte eine interstitielle Laserkoagulation der Prostata (ILK-P). Nach der ILK kann der Pat. bei einem Q_{\max} 24,3 ml/s restharnfrei entleeren (PSA 0,05 ng/ml 23,2 Monate nach permanenter Brachytherapie).

Insgesamt sollten bei instrumenteller Intervention infolge von Obstruktion keine gewebeablativen Maßnahmen (TUR-Prostata) wegen des Risikos der Inkontinenz erfolgen. Bewährt haben sich die transurethrale Inzision, transurethrale Laserinzision und interstitielle Laserkoagulation der Prostata.

9.3 Erektile Potenz:

Die Betrachtung des Auftretens einer erektilen Dysfunktion einer jeden Therapiemodalität sollte sich zunächst einmal an der Epidemiologie der Erkrankung orientieren. Die Massachusetts Male Aging Study (MMAS) ist die derzeit aussagekräftigste und am häufigsten zitierte Studie zur Prävalenz von Erektionsstörungen und anderen Zivilisationserkrankungen und Risikofaktoren in der Altersgruppe 40-70 Jahre (47). Von 1290 Männern gaben 52% Erektionsstörungen unterschiedlichen Ausmaßes an (Abb. 19).

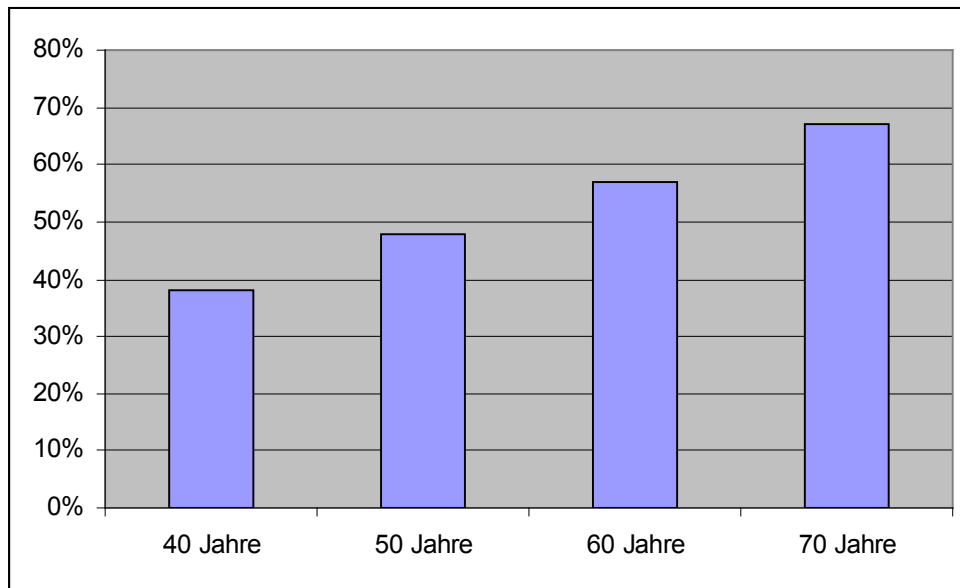


Abb. 19: Alterskorrigierte Häufigkeit der erektilen Dysfunktion der Massachusetts Male Aging Study (47)

Robinson et al (125) analysierten in einer Meta-Analyse den Potenserhalt nach permanenter Brachytherapie (\pm perkutaner Bestrahlung), externer Strahlentherapie und radikaler Prostatektomie (Abb. 20).

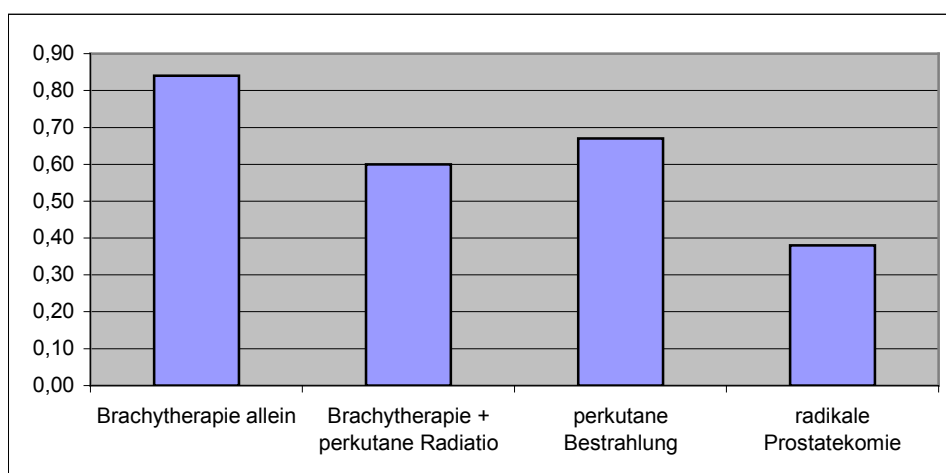


Abb. 20: Potenserhalt nach permanenter Brachytherapie (\pm perkutaner Bestrahlung), externer Strahlentherapie und radikaler Prostatektomie (125)

Die 95%-Konfidenzintervalle betragen für die alleinige Brachytherapie 0,80-0,87, in Kombination mit perkutaner Bestrahlung 0,55-0,65, alleinige externe Radiatio 0,65-0,68 und Radikaloperation 0,37-0,39.

Merrick et al. (95) evaluierten bei 34 Patienten mit Prostatakarzinomen niedrigen Risikos die sexuelle Funktion nach ^{125}J - und ^{103}Pd -Seedimplantation. Die Wahl der Radioisotope beeinflusste die Inzidenz sexueller Störungen nicht. Hämatospermie, Orgasmalgie (Schmerzen beim Orgasmus) und Änderungen in der Intensität des Orgasmus traten bei 9/34 Patienten (26%) bzw. 5/34 (15%) bzw. 13/34 (38%) auf. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 13 Monaten hatten 65% der Patienten Erektionen ohne medikamentöse Unterstützung. Weitere 11,5% der Patienten hatten Erektionen nach Einnahme von Sildenafil. Demgemäß hatten in diesem Patientenkollektiv 23% eine Impotenz.

Dieselbe Arbeitsgruppe (96) untersuchte in diesem Zusammenhang den Einfluß der Bestrahlungsdosis auf das neurovaskuläre Bündel und den Bulbus penis (Abb. 21).

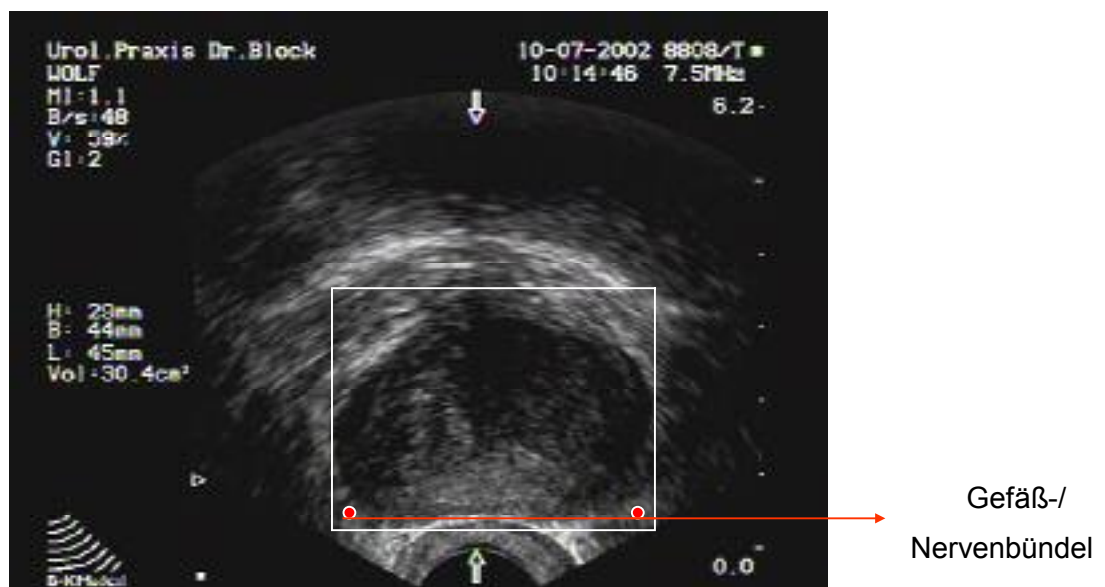


Abb. 21: Lage der Gefäß-/Nervenbündel im transrektalen Ultraschall

Die Bestrahlungsdosis am neurovaskulären Bündel – durchschnittlich 209% der Verschreibungsdosis – korrelierte nicht mit der Entwicklung einer erektilen Dysfunktion nach permanenter Brachytherapie (Tab. 14).

Radioisotop	keine erektile Dysfunktion	erektile Dysfunktion
^{125}J	$304 \pm 42 \text{ Gy}$	$283 \pm 41 \text{ Gy}$
^{103}Pd	$235 \pm 51 \text{ Gy}$	$192 \pm 63 \text{ Gy}$
^{125}J	$209 \pm 29\%$	$195 \pm 28\%$
^{103}Pd	$261 \pm 56\%$	$213 \pm 17\%$

Tab. 14 Mediane Bestrahlungsdosis (Gy) und medianer prozentualer Volumenanteil (%) am neurovaskulären Bündel (96)

Die Bestrahlungsdosis am Bulbus penis, der 5-10 mm unterhalb des Apex prostatae liegt, scheint ein wesentliches Prognostikum einer erektilen Dysfunktion nach Seedimplantation zu sein: Der Bulbus penis (Abb. 22) hat ein Volumen von 5-7 ml und erhält eine maximale Bestrahlungsdosis von 50% der Verschreibungsdosis.

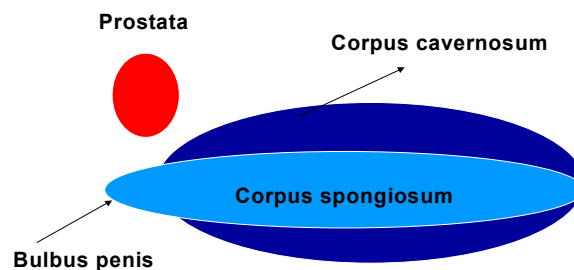


Abb. 22: Skizze zur anatomischen Lagebeziehung des Bulbus penis zur Prostata

Die postradiogene Impotenz resultiert aus einem entstandenen venösen Leck. Bei der perkutanen Strahlentherapie korreliert die Bestrahlungsdosis am Bulbus penis mit dem Auftreten von Potenzstörungen (112,116).

Der Bulbus penis kann auch sonografisch dargestellt werden (Abb. 23). Damit ist es im *eigenen Patientenkollektiv* möglich, die Bestrahlungsdosis speziell am Bulbus penis zu bestimmen.

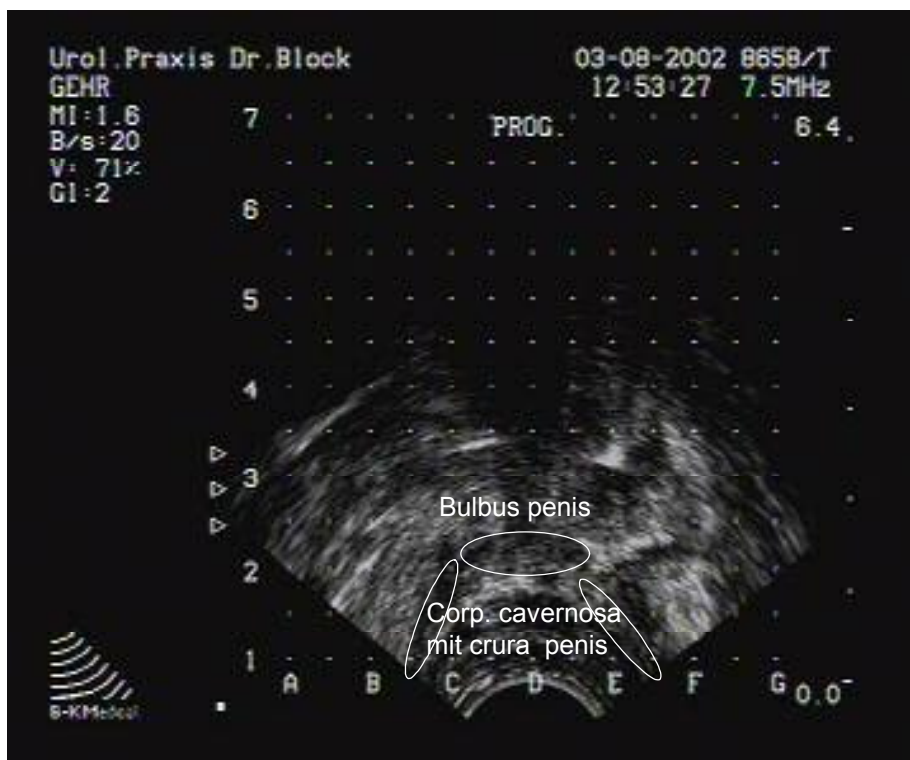


Abb. 23: Transrektal sonografische Darstellung des Bulbus penis zur Risikoabschätzung der erektilen Dysfunktion nach permanenter Seedimplantation

Der wichtigste Prädiktor zur Verhinderung des Auftretens von Erektionsstörungen scheint die V50 am Bulbus penis zu sein (96).

Nach einer ^{125}J - oder ^{103}Pd -Seedimplantation beantworteten 114 Patienten den UCLA-Prostate Cancer Index Questionnaire (128): 71% der Patienten (81/114) waren vor der Behandlung potent. Von diesen 81 Männern berichteten 49% über gleichbleibende Erektionen nach Therapie, weitere 26% bzw. 25% hatten partielle bzw. komplette Erektionsstörungen. Die Inzidenz der erektilen Dysfunktion war höher bei Patienten >70 Jahre (55%) als bei jüngeren Patienten (48%). Eine neoadjuvante Androgendeprivation >3-6 Monate beeinflusste die Potenzrate nicht.

Stock et al. (137) berichteten nach permanenter Brachytherapie mit ^{125}J oder ^{103}Pd (n=416) über einen Potenserhalt von 79% nach 3 und 59% nach 6 Jahren (38). In der uni- und multivariaten Analyse beschrieben die Autoren eine D90 >160 Gy als signifikanten negativen Faktor bezüglich des Potenserhalts.

Von 482 vor Implantation potenten Patienten blieben 53% nach 5 Jahren potent (116): bei Mono-Brachytherapie 76% und bei Brachytherapie mit perkutaner Bestrahlung 56%. Androgendeprivation und Patientenalter waren Prädiktoren der erektilen Dysfunktion. Die Gabe von Sildenafil führte zu einer Ansprechrate von 62% der Patienten und war signifikant wirksamer in nicht androgendeprivierten Patienten.

Stone et al. (138) berichteten über einen 70%-Potenserhalt bei präoperativ primär potenten Männern.

9.3.1 Eigenes Patientenkollektiv:

79/120 Patienten (65,8%) waren vor einer ^{125}J -Seedimplantation potent (18). 20/79 (25%) Patienten entwickelten Erektionsstörungen, wobei 16/20 Patienten auf moderne Erektionsmedikamente (Sildenafil) ansprachen. Geht man davon aus, man behandelt 100 Patienten und 25 Patienten entwickeln nach permanenter Brachytherapie eine Erektionsstörung, die wiederum zu 80% der Patienten auf moderne Erektionsmedikamente anspricht, so verbleibt ein endgültige Impotenz bei 5 von 100 implantierten Patienten.

9.4 Rektum-Nebenwirkungen:

Diese Nebenwirkungen treten äußerst selten auf und bestehen ganz mehrheitlich aus einer temporären Proktitis.

Merrick et al (93) berichteten über Darm-Nebenwirkungen bei 209 Patienten mit T1c-T3a-Prostatakarzinomen nach einer Seedimplantation mit ^{125}J - oder ^{103}Pd als alleinige Behandlung oder in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie. Der rektale Funktions-Score (insgesamt: 27 Punkte) betrug 4,3 bzw. 1,6 – unabhängig von der Wahl des Radionuklids – für mit Brachytherapie behandelte bzw. Kontrollpatienten.

Bei 825 behandelten Patienten (alleinige Brachytherapie: 685 Patienten, Kombinationsbehandlung: 140 Patienten) fanden sich nach 8 Monaten Rektum-Nebenwirkungen, und zwar – nach der RTOG-Toxizitätsskala in 9,5% Grad 1 und 2 -, die sich in den Folgemonaten, spätestens jedoch nach 3,5 Jahren, vollständig zurückgebildet (51). Es ist jedoch hervorzuheben, dass keine Dosis-Volumen-Histogramme angefertigt wurden. 4 Patienten (0,5%) hatten eine Grad III-Toxizität mit endoskopisch diagnostizierter rektaler Ulzeration 1 Jahr nach Behandlung. Bei 3 Patienten bildete sich diese Nebenwirkung spontan zurück; bei 1 Patienten, der jedoch vor Seedimplantation sich einer Kolonmanipulation unterziehen musste, bildeten sich die Symptome nur langsam zurück. Kein Patient mußte stationär oder chirurgisch behandelt werden. Für Patienten mit alleiniger Brachytherapie und denen in Kombination mit perkutaner Radiatio betrug die Inzidenz der rektalen Nebenwirkung: Grad I: 8,9% bzw. 10,5%, Grad II: 6,5% bzw. 7,1%, Grad III: 0,4 bzw. 0,7%.

Kang et al (71) implantierten 58 Patienten alleine und 76 kombiniert mit perkutaner Strahlentherapie. Als Radioisotope wurden sowohl ^{125}J als auch ^{103}Pd eingesetzt. Die Nebenwirkungen wurden mit der modifizierten RTOG-Gastrointestinal-Skala evaluiert. 39% der Patienten berichteten über ein entsprechendes Toxizitätsprofil – Grad I: 22%, Grad II: 13%, Grad III: 1,5% – mit einer medianen Dauer von 6 Monaten. Dieses Zeitintervall war bei Kombinationsbehandlung mit 8,6 Monaten signifikant länger als nach alleiniger permanenter Brachytherapie (5,1 Monate, $p=0,003$). 2 Patienten entwickelten eine Grad III-Nebenwirkung mit rektaler Blutung. Grad IV- oder Grad V-Toxizitäten traten nicht auf. Prädiktive Faktoren einer erhöhten Nebenwirkung waren: Alter (<65 vs. > 65 Jahre), Gleason Score (3-6 vs. 7-9), iPSA (<10 vs >10 ng/ml), Online-Prostatavolumen (<30 vs. > 30 ml) und eingesetztes Radionuklid (^{125}J vs ^{103}Pd).

Die Einhaltung bestimmter Kriterien im Dosis-Volumen-Histogramm des Rektums führte zur Reduktion rektaler Nebenwirkungen (57): Die Analyse von Dosimetrie-Parametern in der CT-Nachplanung von 9 von insgesamt 160 allein seedimplantierter Patienten mit endoskopischer gesicherter Proktitis ergab: a) der mittlere Rektumanteil des Rektumvolumens mit einer Verschreibungsdosis von 100% betrug bei Kontrollpatienten 0,6 cm² bzw. 0,6 ml versus 2,5 cm² bzw. 2,5 ml bei denen mit rektaler Komplikation, b) Patienten mit vollständigem Kontakt von Prostata und Rektum infolge der transrektalen Ultraschallsonde hatten signifikant höhere rektale Dosisparameter als die mit nur partiellem bzw. gar keinem Kontakt. Demgemäß müssen sowohl im Online-Plan als auch im CT-Nachplan die rektalen Dosis-Volumen-Histogramme evaluiert werden.

9.5 Pulmonale Seed-Embolisation:

Ursache einer pulmonalen Seed-Embolisation (Abb. 24) ist die lokale Nähe eines peripher implantierten Seeds mit dem periprostatischen Venen. Insbesondere bei der Verwendung von Einzel-Seeds können via Kreislaufsystem pulmonale Embolisationen erfolgen. Bei Verwendung von in geflochtenem resorbierbaren Polyglactin 910 eingebrachten Seeds (Rapid Strand™, Fa. Amersham Health) lässt sich dieses Ereignis durch die gegenseitige „Verankerung“ im Sinne des „Bergsteiger-Sicherungsprinzips“ deutlich reduziert.



Abb. 24: pulmonale Seedembolisation bei Verwendung von Einzelseeds

Bei 175 Patienten fand sich nach einer ¹²⁵J- bzw. ¹⁰³Pd-Seedimplantation eine statistisch insignifikante pulmonale Embolisationsrate von insgesamt 0,18% für ¹²⁵J bzw. 0,28% für ¹⁰³Pd (97).

Tapen et al. (141) untersuchten die pulmonale Seed-Embolisationsrate nach Einzel-Seedimplantation (^{103}Pd : n=136, ^{125}J : n=11) sowie mit ^{125}J in geflochtenem resorbierbaren Polyglactin 910 eingebrachten Seeds (Rapid Strand™, Fa. Amersham Health). Eine pulmonale Seeddislokation, die übrigens ohne klinische Symptomatik einherging, fand sich in 11% der Patienten nach Einzel-Seedimplantation vs. 0,7% bei ^{125}J -Implantation in Form von Rapid Strand™ (p=0,0002).

Nach Einzel-Seedimplantation wurden bei 58 von insgesamt 83 Patienten Röntgen-Thoraxaufnahmen angefertigt (4): Die Inzidenz der Seedmigration betrug 36,2% (21 Pat.). Sie wurde im Literaturvergleich (Migrationsrate 5,9-29%) als hoch eingestuft und kausal korrelierend zur durchgeführten Einzel-Seedimplantation diskutiert.

9.6 Lebensqualität nach permanenter Brachytherapie:

Mit dem Questionnaire „Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate“ (FACT-P) und dem Internationalen Prostata-Symptomen-Score (IPSS) untersuchten Lee et al. (75) Veränderungen der Lebensqualität von 74 Patienten während der ersten drei Monate nach einer ^{125}J -Seedimplantation: Statistisch signifikante Veränderungen fanden sich im FACT-P für das physische Modul (p = 0,0003 nach 3 Monaten) und funktionelle Wohlbefinden (p=0,02) nach 3 Monaten und in der Prostatakarzinom-Subskala (p<0,0001). 1 Jahr nach der Implantation erreichten die Werte im FACT-P und IPSS ihre Ausgangswerte (75).

Die Lebensqualität von 51 Patienten nach einer ^{125}J - oder ^{103}Pd -Implantation wurden mit dem EORTC-QLQ-30-Fragebogen evaluiert (76): Irritative und/oder obstruktive Miktionsbeschwerden wurden in der frühen Phase nach Brachytherapie ermittelt. Die Miktionsbeschwerden waren nach 2 Monaten am ausgeprägtesten und nahmen danach wieder ab. 6 Monate nach der permanenten Brachytherapie war die Zufriedenheit mit der Behandlung „exzellent“, und die Mehrheit der Patienten würde diese Behandlung einem Freund empfehlen.

In Ziffer 11.2 wird die Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie, permanenter Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung im Sinne vergleichender Daten direkt gegenübergestellt.

9.7 Temporärer PSA-Anstieg („PSA-Bounce“):

Der „PSA-Bounce“ ist definiert als temporärer PSA-Anstieg nach permanenter Brachytherapie, meistens <2 ng/ml. Als Ursachen werden diskutiert: Anstieg wegen benigner Prostatahyperplasie, Prostatitis, Verschreibungsdosis (148) sowie Prostatainfarkte und -nekrosen (15).

Die Inzidenz und das zeitliche Auftreten dieser temporären PSA-Anstiege (Abb. 25) untersuchten Critz et al. (32).

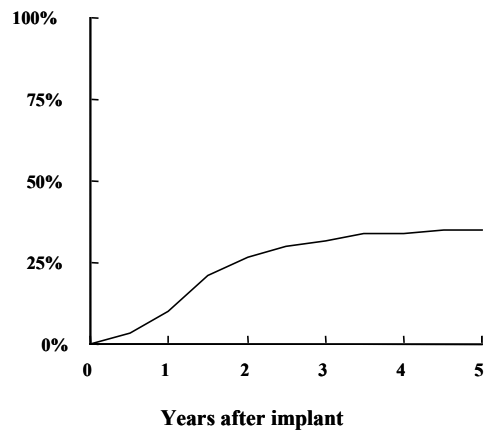


Abb. 25: Inzidenz und zeitliches Auftreten der temporären PSA-Anstiege [entnommen aus Critz 2000]

Diese PSA-Anstiege treten in unterschiedlicher Höhe und grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt (Abb. 26) auf (148).

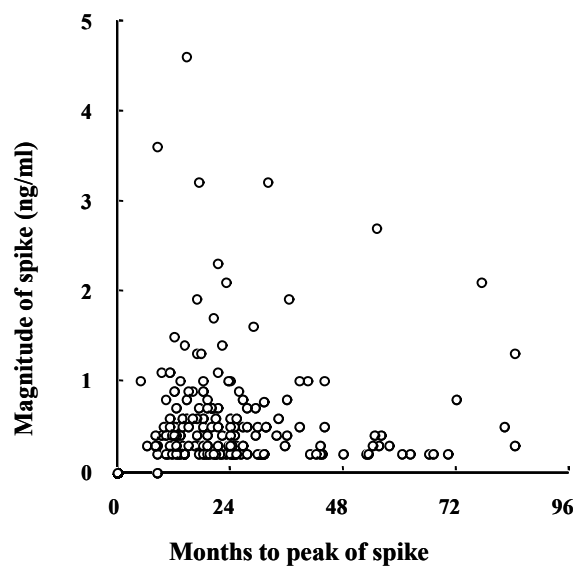


Abb. 26: Höhe und Zeitpunkt des Auftretens temporärer PSA-Anstiege (148)

Wallner (148) berichtete weiter über die Inzidenz dieses „PSA-Bounce“ in Korrelation zum PSA-Wert vor Implantation und Gleason Score (Abb. 27).

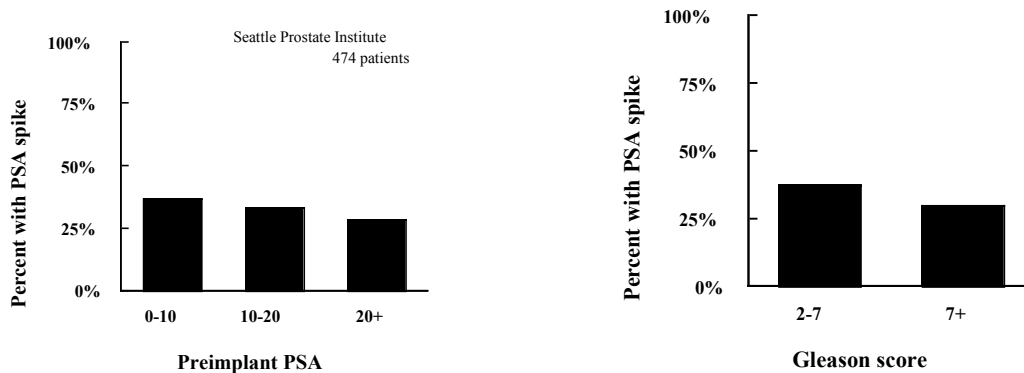


Abb. 27: „PSA-Bounce“ in Korrelation zum iPSA und Gleason Score (148)

Diese zeitlich limitierten PSA-Anstiege implizieren die Probleme der nicht genauen Kenntnis des Tumorstatus, Angst vor dem Rezidiv auf Seiten des Patienten und des Arztes sowie das Fehlen adäquater Salvage-Therapien (Abb. 28).

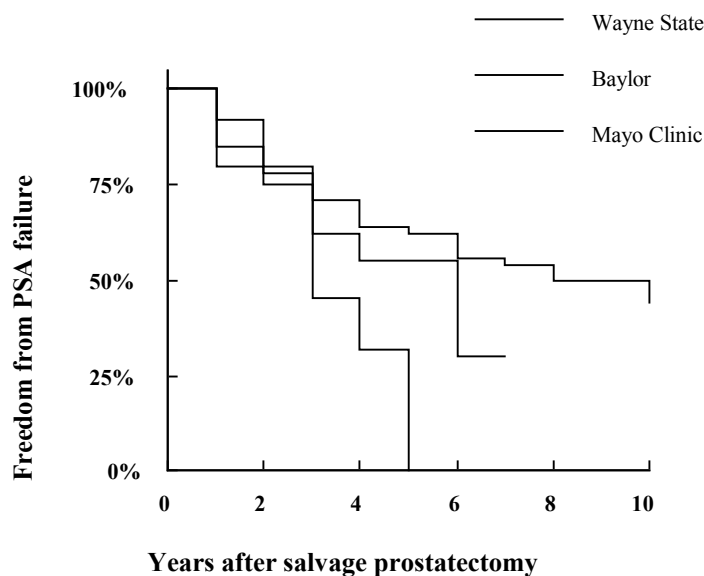


Abb. 28: PSA-freies Überleben nach Salvage-Prostatektomie bei PSA-Anstieg nach permanenter Brachytherapie (148)

Patient und Arzt müssen über die Möglichkeit temporärer PSA-Anstiege informiert und aufgeklärt sein. Es ist sinnvoll, in solchen Situationen gemäss den ASTRO-Kriterien (2) in dreimonatlichen Abständen den PSA-Wert zu kontrollieren.

9.7.1 Eigenes Patientenkollektiv:

Im *eigenen Patientenkollektiv* (n=151) traten bei 2 Patienten temporäre PSA-Anstiege auf (Abb. 29).

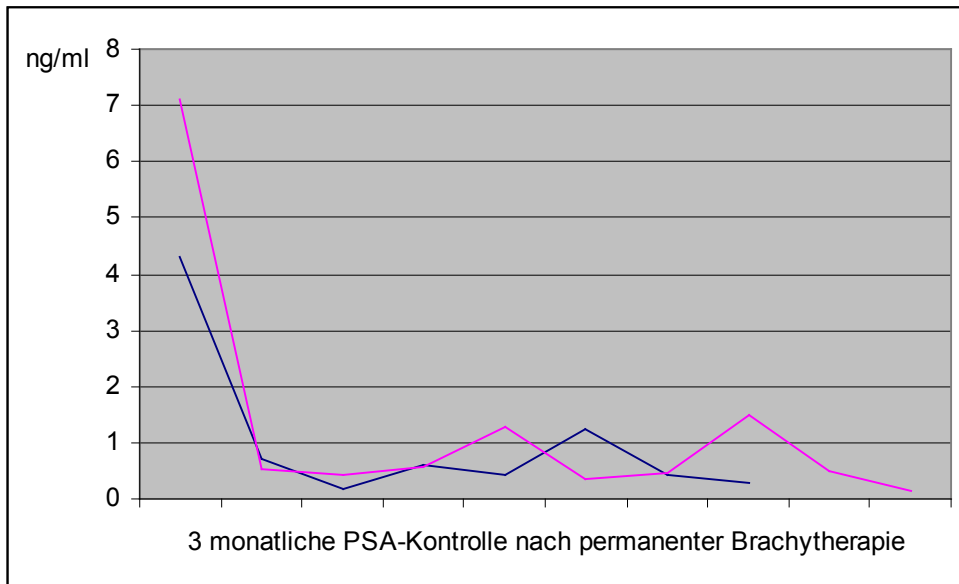


Abb. 29: „PSA-Bounce“ und PSA-Verlauf im eigenen Patientenkollektiv

Bei Auftreten eines „PSA-Bounce“ wird der Patient nochmals ausführlich über dieses Phänomen aufgeklärt. Konsekutiv werden dreimonatlich PSA-Werte bestimmt. Bei 3 konsekutiven Anstiegen wird nach ASTRO-Kriterien (2) das PSA-Rezidiv diagnostiziert.

Fragen zum Vergleich mit anderen Methoden

10. Welche anderen Methoden stehen zur Behandlung des Prostata-Ca grundsätzlich zur Verfügung und nach welchen Kriterien erfolgt die Zuordnung der Patienten zu diesen Verfahren?

Neben der permanenten Brachytherapie stehen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom als Standard-Therapiemodalitäten die radikale Prostatektomie, perkutane Bestrahlung sowie auch kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie zur Verfügung. Von untergeordneter Bedeutung sind „high focussed Ultraschall“ (HiFu) und Cryoablation.

10.1 Radikale Prostatektomie:

Ergebnisse repräsentativer Studien (26,59,119,142,162) des PSA-freien Überlebens nach 5 und 10 Jahren nach radikaler Prostatektomie sind in Tab. 15 dargestellt:

Autor	Jahr	Pat.	bNED 5 Jahre	bNED (10 Jahre)
Pound (119)	1997	1663	80%	68%
Trapasso (142)	1994	425	80%	n.a.
Zincke (162)	1994	3170	77%	54%
Catalona (26)	1994	925	78%	n.a.
Han (59)	2001	2370	84%	74%

Tab. 15: bNED nach 5 und 10 Jahren nach radikaler Prostatektomie (n.a.= nicht angegeben)

Insgesamt beträgt demgemäss das PSA-freie Überleben nach 5 und 10 Jahren zwischen 77-84% bzw. 54-74%.

Der Anteil positiver Schnittränder beträgt in geübter Hand (59) in den Tumorstadien cT1a bis cT2c zwischen 5% und 36%. Watson et al. (152) zeigten, dass nur 34% aller 73 beobachteten Patienten mit positiven Absetzungsrändern ein PSA-Rezidiv entwickelten.

Bei 143 Patienten beobachteten Epstein et al. (46) mit positiven Schnitträndern eine rezidivfreie Überlebensrate von 74% nach 5 und von 54,9% nach 10 Jahren.

Auch Catalona et al. (25) beobachteten bei Patienten mit positivem Schnittrand im Vergleich zu organ- oder präparatebegrenzten Tumoren erhöhte Tumorrezidivraten. Sie untersuchten 817 Patienten in den klinischen Stadien T1-2 nach radikaler Prostatektomie. 227 Patienten (27,8%) mit positivem Absetzungsrand bzw. einer mikroskopisch extrakapsulären Tumorausbreitung entwickelten im 5-

Jahres-Verlauf signifikant höhere Progressionsraten gegenüber den 590 Patienten mit organbegrenztem Tumor und vollständiger Resektion.

Ramos et al. (120) berichteten über einen retrospektiven Vergleich der Ergebnisse der radikalen Prostatektomie mit denen der ¹²⁵J-permanenten Brachytherapie: 1364 Patienten mit T1- und T2-Tumoren und einem Gleason Score <7 wurden von einem Urologen (W. J. Catalona) operiert. Alle Patienten wurden kategorisiert nach präoperativen PSA-Wert und Gleason Score sowie dem klinischen T-Stadium. Für jeden Gleason Score mit PSA-Stratum wurden nach dem Zufallsprinzip die Anzahl der Männer mittels EDV ermittelt, die dieselbe Verteilung der klinischen Charakteristika implantierter Patienten aufwiesen. Alle Männer wurden halbjährlich digital rektal untersucht und die PSA-Werte bestimmt. Ein Tumorrezidiv wurde bei PSA-Werten >0,3 ng/ml konstatiert. Die Ergebnisse beider Therapiemodalitäten wurden in der univariaten Analyse überprüft; mittels der Kaplan-Meier-Kurve wurde das 7 Jahre PSA-freie Überleben evaluiert. Das mittlere PSA-freie Überleben betrug nach radikaler Prostatektomie und permanenter ¹²⁵J-Brachytherapie 84% bzw. 79%. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Die Autoren schlussfolgerten, dass der retrospektiven Analyse wegen abschließend keine endgültige Aussage getroffen werden kann und forderten die Durchführung randomisierter prospektiver Studien.

10.1.1 Surgical Prostatectomy Interstitial Radiation Intervention Trial (SPIRIT):

In den USA wurde eine prospektive Studie (74) initiiert. Es sollen innerhalb von 5,5 Jahren 1980 Patienten in USA und Kanada rekrutiert werden. Das Studiendesign ist in Abb. 30 dargestellt.

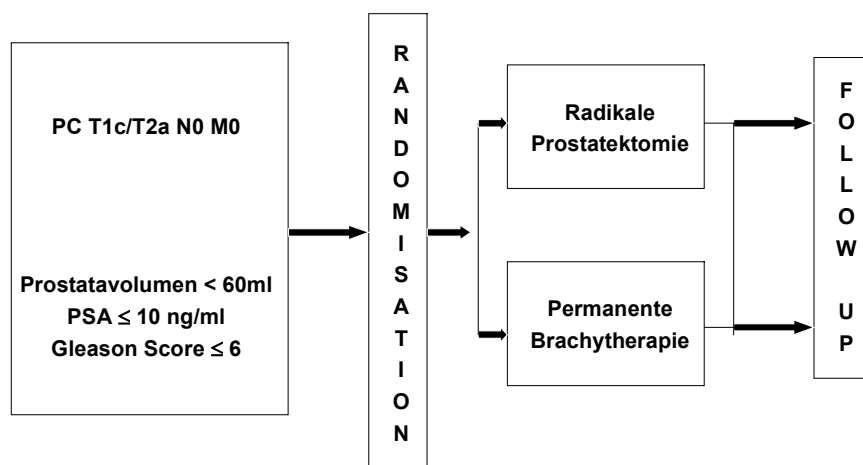


Abb. 30: Design der SPIRIT-Studie (74)

Über 11,5 Jahre soll evaluiert werden, ob die permanente Brachytherapie gleiche oder bessere Überlebenszeiten aufweist als nach radikaler Prostatektomie. Nach 5,5 Jahren werden Lebensqualität, PSA- und metastasenfrees Überleben bestimmt.

10.2 Perkutane Strahlentherapie:

Die Radiotherapie ist ein etabliertes Verfahren mit Ergebnissen, die der radikalen Prostatektomie vergleichbar zu sein scheinen (98). Bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms wurden durch die Einführung der 3D-konformalen Strahlentherapie, der intensitätsmodulierten Strahlentherapie (IMRT) und wichtigen technischen Verbesserungen im Bereich der LDR- und HDR-Brachytherapie (121,157) neue Behandlungskonzepte möglich. Diese technologischen Neuerungen erlauben die Anwendung höherer Strahlendosen, ohne die Toxizität an den Normalgeweben oder Risikoorganen zu erhöhen. Im Zentrum steht dabei die Idee, dass mit der Dosisescalation auch die Ergebnisse verbessert werden können. Diese Dosis-Wirkungs-Beziehung beim Prostatakarzinom ist allgemein anerkannt und wird von den meisten Radiotherapeuten akzeptiert (Tab 16).

Neuere Arbeiten, welche den iPSA-Wert berücksichtigen, sind in Tab. 16 dargestellt. Die Stratifizierung erfolgte an Patienten des Fox Chase Cancer Center (60,61), des Memorial Sloan Kettering Cancer Center (159), des M. D. Anderson (114) und des Mt. Sinai Hospital (136) sowie des William Beaumont Hospital (72). Im Rahmen dieser Untersuchungen zeigte sich, dass mit einer Dosisescalation eine höhere biochemische Kontrollrate erreicht wurde.

Diese verbesserte Kontrollrate kann jedoch auch durch ein kürzere Nachbeobachtungszeit der mit Dosisescalation behandelten Patienten begründet werden. Ein weiterer Kritikpunkt dieser Studien ist die unterschiedliche Zahl der Patienten in den beiden Studienarmen.

In der Hochdosisgruppe sind meist weniger Patienten als in der Gruppe mit niedriger Dosis aufgenommen. Eine weitere Modifikation der Ergebnisse bei Dosisescalation findet sich bei Anwendung der ASTRO-Kriterien zum Tumorrezidiv. Werden diese Kriterien (Festlegen des biochemischen Rezidivs zu einem bestimmten Zeitpunkt; z. B. 3-5 Jahre) angewandt, kann im Vergleich mit längeren Nachbeobachtungszeiten eine 10-15% geringere Kontrollrate in der Hochdosisgruppe festgestellt werden. Um dieses Problem zu umgehen, wird von einigen Autoren vorgeschlagen, bei der Kaplan-Maier-Analyse diesen Effekt des zurrückdatierten biochemischen Rezidivs durch einen entsprechenden Bias auszugleichen (81).

Study	# pts	Subset of patients	Dose level (Gy)	BC rate	p-value
Bey (12)	164	All subsets	74-80	90%*	0,003
			66-70	48%*	
Fiveash (48)	102	T1-2, GS 8-10	70-74,9	88%†	0,02
			<70	65%†	
Hanks (60)	592	All subsets	≥74	73%†	0,016
			<74	55%†	
	714	All subsets	≥74	71%†	0,003
			<74	56%†	
Hanks (61)	618	PSA < 10 + ≥1 risk factor (T2b-T3,GS 7-10,PNI)	≥ 76	92%†	0,0092
			<76	70%†	
		PSA 10-19,9 + ≥1 risk factor (T2b-T3,GS 7-10,PNI)	≥76	82%†	0,0054
			<76	51%†	
		PSA ≥20 + >1 risk factor (T2b-T3,GS 7-10,PNI)	≥76	63%†	0,0029
			<76	23%†	
Kestin (72)	161	≥ 1risk factor (≥T2b, PSA ≥10, GS≥7)	(BED _{1,5}) 92,0	67%†	<0,001
			(BED _{1,5}) 63,5	44%†	
Kupelian (2000).	1,041	All subsets	≥72	87%‡	<0,001
			<72	51%‡	
Lyons(82)	738	"Favorable" (T1-2, PSA ≤10, and GS ≤ 6')	≥ 72	98%†	0,023
			<72	81%†	
		"Unfavorable" (T3, PSA > 10, or GS ≥7)	≥72	75%†	0,001
			<72	41%†	
Pollack (114)	1,127	T1-2, PSA > 10	>77	93%§	0,0148
			67-77	61%§	
Pollack (115)	301	T1-2, PSA > 10	78	90%†	0,011
			70	60%†	
		T3, PSA ≤ 10	78	75%	NS
			70	44%	
Roach (124)	50	GS 8-10, PSA ≤ 20	>71	83%§	0,03
			<71	0%§	
Stock (136)	134	T1-T2, GS 2-6, PSA > 10	D90 ≥ 140	100%§	0,009
			D90 < 140	51%§	
Zelevsky(159)	743	1 risk factor (T3, GS ≥ 7, PSA > 10)	75,6-81,0	79%§A	0,04
			64,8-70,2	53%§A	
		2-3 risk factors (T3, GS ≥ 7, PSA > 10)	75,6-81,0	59%§A	0,03
			64,8-70,2	33%§A	

Abbreviation: A = estimated form graph; NS = not significant; BED = biologically equivalent dose (assumes an α/β of 1.5 and 200cGy fractions; D₉₀ = dose delivered to 90% of prostate tissue as defined by CT; PNI = perineural invasion; * 5-yr rate; † 8-yr rate; ‡ 10-yr rate; § 10-yr rate; || 3yr-rate.

Tab 16.: Studien zum Effekt der Gesamtdosis der Strahlentherapie auf die biochemische Kontrolle [entnommen aus (144)]

Es gibt aus der Vergangenheit einige gut gestaltete prospektive randomisierte Studien mit hohen Patientenzahlen, welche sich mit dieser wichtigen Frage der Dosisescalation auseinandersetzen.

In allen diesen Studien lassen sich Kritikpunkte finden.

Eine aktuelle Analyse, welche sich kritisch mit diesen Daten befasste, zeigte, dass es immer noch mehr Fragen als Antworten gibt. Tab. 17 zeigt die Kritikpunkte bezüglich der Qualität der Studien, welche von Vincini et al. angeführt werden (144).

Nur wenige Arbeiten machen Angaben über der ICRU Referenzpunkt, verzichteten auf einen Androgenentzug und wandten die ASTRO-Kriterien zur Definition des biochemischen Rezidives an (61,72,100,105,114,115,160).

Wie bereits bei Vincini et al. (144) erwähnt (Tab. 16), ist in einigen Studien die Nachbeobachtungszeit bei den Patienten mit Hochdosistherapie kürzer als in der Gruppe mit der niedrigen Dosis (12,48,61,82,83,100,105,111,114,115,124,136,143,159).

Die Definition des biochemischen Rezidives nach ASTRO-Kriterien wurde ebenfalls nicht von allen Autoren angewandt (12,50,83,114,115,124,134,136).

Weitere Kritikpunkte betreffen die Inhomogenität der untersuchten Patientenkollektive. In einigen Gruppen war die Radiotherapie mit einer Hormontherapie als initiale Therapie kombiniert worden (12,48,61), in anderen Gruppen lag kein PSA-Wert vor Behandlungsbeginn vor (100,105,160).

Von Bedeutung ist auch die Zuordnung ungleicher prognostischer Faktoren in die Hoch- bzw. Niedrigdosis-Gruppe (82,100,114,115,143), da hierdurch die Aussagekraft der Studie reduziert wird. Bei der Länge der Nachbeobachtungszeiträume bleibt im Rahmen der Strahlentherapie durch technische Neuerungen eine Veränderung der Bestrahlungstechnik nicht aus. Dies zeigt auch Auswirkungen auf die laufenden Untersuchungen. Neben dem Wechsel der Bestrahlungstechnik im Laufe der Zeit kamen auch verschiedene Techniken in der Niedrigdosis-Gruppe im Vergleich zur Hochdosis-Gruppe zum Einsatz (114,115,124,134).

In einigen Arbeiten wurden die pelvinen Lymphabflusswege mitbestrahlt (60,61). Bei etwa der Hälfte der Autoren fehlen insbesondere in der Hochdosis-Gruppe Angaben zur Komplikationsrate und zur Lebensqualität (48,60,61,105,114,115,124).

Insgesamt erscheint die Gesamtdosis die Tumorwirksamkeit zu beeinflussen, valide Daten existieren jedoch nicht. Die optimale Dosis zur Bestrahlung eines Prostatakarzinoms muss im Rahmen entsprechender prospektiver randomisierter Studien noch gefunden werden (144).

Study	# pts	Median f/u(yr)	EBRT	LDR	HDR	BC	LC	FFDM	CSS	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
ASTRO BC definition, ICRU prescription pt, No androgen deprivation																					
Hanks (61)	618	4,4	☐	—	—		NR	NR	NR	☐	—	☐	—	—	—	—	NR	☐	☐	☐	☐
Kestin (72)	322	2,5	☐	—	☐		NS	NS	NS	☐	—	—	—	NA	—	—	—	☐	☐	☐	—
Pollak (114)	301	3,3	☐	—	—		NR		NR	—	—	—	—	—	—	—	—	—	☐	—	☐
Morton (100)	141	NS	☐	☐	—	NA		NR	NR	☐	—	☐	NA	NA	—	☐	☐	—	—	☐	—
Nath (105)	110	> 5	—	☐	—	NA		NR	NR	☐	—	☐	NA	NA	—	☐	—	☐	☐	☐	☐
Zelevsky (160)	1,078	11,0	—	☐	—	NA		NS	NR	☐	—	NR	NA	NA	—	☐	NR	NR	—	—	—
Remaining studies																					
Bey (12)	164	2,7	☐	—	—		NR	NR	NR	☐	☐	☐	☐	—	☐	—	—	—	—	—	—
Fiveash (48)	180	3,0	☐	—	—		NR	NR	NR	☐	☐	☐	—	—	☐	—	NR	☐	☐	☐	☐
Hanks (60)	714	NR	☐	—	—		NR			☐	—	NR	☐	—	—	☐	—	☐	☐	—	☐
Hanks (60)	1516	NR	☐	—	—	NA		NR	NR	☐	☐	NR	NA	—	☐	☐	NR	NR	NR	☐	☐
Kupelian (2000)	1,041	2,7	☐	—	—			NR	NR	☐	—	☐	—	☐	☐	—	☐	☐	☐	☐	—
Lipsett (78)	96	NR	☐	—	—	NA		NR	NR	☐	☐	NR	NA	☐	☐	☐	NR	☐	—	☐	☐
Lyons (82)	738	3,4	☐	—	—		NR	NR	NR	☐	—	☐	—	☐	—	—	☐	☐	☐	☐	—
Magrini (82)	208	5,7	☐	—	—	NR	NR	NR		☐	☐	☐	☐	NR	☐	☐	—	☐	☐	☐	—
Neglia (106)	154	4,6	☐	—	—	NA	NS	NR	NR	☐	—	NR	NA	—	☐	☐	—	☐	—	☐	—
Perez (111)	195	4,6	☐	—	—	NA		NR	NR	☐	☐	☐	NA	—	☐	☐	NR	☐	☐	☐	—
Pollack (115)	1,127	4,3	☐	—	—		NR	NR	NR	☐	—	☐	☐	—	—	—	☐	☐	☐	NS	☐
Roach (124)	50	2,0	☐	—	—		NR	NR	NR	☐	☐	☐	☐	☐	☐	—	NR	☐	☐	☐	☐
Shipley (134)	202	5,0	☐	—	—	NR		NR	NS	—	—	—	☐	☐	—	☐	—	☐	☐	☐	—
Stock (136)	134	2,7	—	☐	—		NR	NR	NR	☐	—	☐	☐	NA	—	—	—	☐	—	—	—
Valicenti (143)	1,465	9,0	☐	—	—	NA		NR		—	☐	☐	NA	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Zelevsky (159)	743	3,0	☐	—	—		NR	NR	NR	☐	—	☐	—	☐	☐	—	—	—	☐	—	—

Abbreviation: NR = not reported; NS = not statistically significant; NA = not applicable; EBRT = external beam irradiation; LDR = low-dose-rate brachytherapy; ↑ = Statistically significant improvement; HDR = high-dose-rate brachytherapy; BC = biochemical control; LC = local control; FFDM = freedom from distant metastasis; CSS = cause-specific survival; A = retrospective study or prospective nonrandomized trial; B = multiple centers; C = shorter follow-up in patients with higher dose; D = non-ASTRO Consensus Panel definition of biochemical failure; E = non-ICRU prescription point (i.e., center of prostate) in some or all patients; F = some patients received androgen deprivation as part of initial therapy; G = some patients with no pretreatment PSA; H = unequal prognostic factors in dose groups; I = RT technique changed over time; J = difference in RT technique for high-dose vs. low-dose group; K = pelvic RT in some patients; L = no data on complication rates in high-dose group.

Tab. 17: Überprüfung der Datenqualität [entnommen aus (144)]

10.3 Zuordnung des Patienten zu einem Therapieverfahren:

Die Zuordnung zu einem Therapieverfahren ist nicht die Aufgabe eines Arztes – er hat eine aufklärende und beratende Funktion –, sondern die des individuellen Patienten. Dies ist eine sehr schwierige Aufgabe: Der Patient erhält zunächst die Diagnose einer malignen Erkrankung und muß sich konsekutiv mit dieser Tumorerkrankung persönlich auseinandersetzen, ja, sich eingestehen, dass er Krebs hat. Hier muss unbedingt versucht werden, Hilfestellungen zu geben, damit der Patient – so wie es Betroffene tatsächlich ausdrücken – nicht „in ein tiefes schwarzes Loch fallen“.

Nicht von ungefähr haben sich in letzter Zeit auch in Deutschland sehr engagierte und couragierte Prostatakrebs-Selbsthilfegruppen gebildet, die insbesondere auch die Aufklärung durch den Arzt kritisch analysieren.

Dieffenbach et al. (40) berichteten über die Auswirkung der Diagnose Prostatakrebs auf den Patienten sowie über die Interpretation durch den Patienten bezüglich der einzelnen verschiedenen komplexen und komplizierten Therapieempfehlungen in einer Longitudinal-Untersuchung von 654 Betroffenen (mittleres Lebensalter: 66 Jahre, verheiratet: 85%, Hochschulabschluss: 45%, im Ruhestand: 58%). Die Aufnahme in die Studie erfolgte nach der ersten Therapiekonsultation beim Urologen. Es wurden behandlungs- und erkrankungsrelevante Hoffnungen und Affekte in Korrelation zu den klinischen Variablen evaluiert. Die Mehrheit der Patienten entschied sich für die perkutane Strahlentherapie (52%), gefolgt von Brachytherapie (25%), Prostatektomie (17%) und „wait and see“ (6%). Patienten, die sich für eine radikale Operation entschieden, waren signifikant jünger (Φ 58 Jahre) als die, die eine perkutane Strahlentherapie (Φ 67 Jahre) oder Brachytherapie (Φ 66 Jahre) wählten. Wichtige Hilfen zur Entscheidungsfindung waren die Empfehlungen durch den Arzt (51%), - auch Konsultation 2-3 weiterer Fachmeinungen -, Freunde und Familie (19%) und Informationen aus Büchern und Zeitungen (18%) sowie Internet (7%). Die Evaluation kognitiver Variable ergab bei den Prostatektomie-Patienten die allgemeine Akzeptanz der Radikaloperation; jedoch waren diese Betroffenen persönlich physisch und psychisch signifikant mehr belastet und hatten viel mehr Schwierigkeiten in der Entscheidungsfindung als die mit Strahlentherapie und Brachytherapie Behandelten. Die operierten Patienten waren auch deutlich mehr mit ihrer eigentlichen Therapieentscheidung belastet und hatten Angst vor dem Auftreten von Metastasen. Der Hauptgrund zur Prostatektomie lag in der chirurgisch kompletten Tumorentfernung (nach der ärztlichen Empfehlung [40]: „*I will cut your prostate out*“). Im weiteren Verlauf hatte kein Patient signifikante Vorbehalte zu seinem individuellem Therapientscheid.

Auch Sharkey et al. (132) schlussfolgerten, alle Therapieverfahren sollten dem Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom gleichwertig und ohne Bias angeboten werden.

50 Männer mit Prostatakarzinom wurden in England, Wales und Schottland über alle Aspekte ihrer Erkrankung interviewt, um eine Datenbank der individuellen Erfahrung der Patienten mit der Erkrankung zu erstellen (28). Die Patienten hatten verschiedene Tumorstadien und hatten mit vielen Behandlungsoptionen Erfahrungen. Analysiert wurde nur die individuelle Therapieentscheidung. „Wait and see“ war für die Hälfte der Männer inadäquat (insbesondere für die mit erheblichen Miktionsbeschwerden und metastatischer Erkrankung). Sie fanden insbesondere ärztliche Unterstützung für ihre individuelle Entscheidung, fürchteten sich vor Nebenwirkungen und dem nicht hundertprozentigen Therapieerfolg. Die Mehrheit der Betroffenen wählte eine definitive Tumorthherapie.

Die Autoren schlussfolgerten, dass die Therapie des Prostatakarzinoms ausgesprochen kontrovers diskutiert wird. Es existieren auch keine prospektiv randomisierten Studien, die eine Verlängerung der Überlebenszeit nach definitiver Tumorthherapie belegen.

In einer weiteren Studie (30) wurden während 38 Monaten 196 Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom evaluiert. Sie erhielten Therapieinformationen von Urologen, Onkologen und Krankenschwestern. Jeweils 81 Patienten wählten die radikale Prostatektomie bzw. perkutane Bestrahlung, 30 entschieden sich für eine Brachytherapie und weitere 4 für „wait and see“.

Beim expektativen Vorgehen zeigt sich die Differenz des akademischen Anspruchs zum tatsächlich individuellem Empfinden entsprechend Betroffener. Nur sehr wenige Patienten möchten unbehandelt mit ihrem Tumor weiterleben. Dies stellt sich auch im *eigenen Patientenkollektiv* immer wieder dar.

10.3.1 Vorgehen im eigenen Patientenkollektiv:

Im eigenen Patientenkollektiv erfolgt unter Zuhilfenahme einer Powerpoint-Präsentation die ausführliche, wertneutrale Aufklärung, die immer etwa 1 Stunde dauert.

Der Ablauf dieser Aufklärung wird hier in Stichworten kurz zusammengefasst:

- a) Darstellung der 3 kurativen Therapiemöglichkeiten des lokal begrenzten Prostatakarzinoms (ggf. bei bestimmten Patienten auch Diskussion über expektatives Zuwarten),
- b) Eingehen auf die Patientensicht (Tumoreffektivität, frühe Nebenwirkungen, Spätkomplikationen und Berücksichtigung individueller Wünsche zu einem jeden Therapieverfahren) zur Einleitung einer speziell auf den individuellen Patienten ausgerichteten „Therapiestrategie“,
- c) Erklärung der Begriffe T-Stadium, Gleason Score, iPSA und Zuordnung der individuellen Tumorerkrankung zu einer der 3 Risikogruppen,
- d) Darstellung der Therapieergebnisse großer internationaler Studien der einzelnen Behandlungsmöglichkeiten in Korrelation zur Risikokategorie,
- e) Vermittlung der Schlussfolgerung, jedes dieser Therapieverfahren ist äquieffektiv,
- f) Darstellung der frühen und späten Nebenwirkungen jeder einzelnen Therapieoption mit Aufklärung der medizinisch-medikamentösen Beeinflussung,
- g) eingehende Empfehlung, weitere Fachmeinungen von „Protagonisten“ der einzelnen Therapieoptionen radikale Prostatektomie, perkutane Bestrahlung und permanente Seedimplantation einzuholen und sich kritisch mit den einzelnen Personen und Institutionen auseinanderzusetzen,
- h) am Ende des Gesprächs Zusicherung der umfassenden Unterstützung zur Entscheidungsfindung und Überreichen einer Patienteninformation.

11. Wie ist die Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie im Vergleich zu anderen (etablierten) Behandlungs-Methoden und/oder im Vergleich zum Spontanverlauf der Erkrankung? Bietet die permanente Brachytherapie Vorteile und wie sind diese belegt?

11.1 Wirksamkeit der permanenten Brachytherapie:

Die permanente Brachytherapie ist in den USA ein etabliertes Verfahren. Der Vergleich zu den konkurrierenden Verfahren wurde durchgeführt. Die risikogruppenabhängigen Ergebnisse der 4- und 5-Jahres-Nachbeobachtungen zeigen im niedrigen Risiko der Erkrankung nur Unterschiede, die im Streubereich zu liegen scheinen (Tab. 18).

Risiko	RRP (33)	RRP (33)	3D-CRT* (161)	Seeds (13)	Seeds + EBR (13,140)
niedrig	85%	83%	90%	94%	87%
mittel	65%	50%	70%	82%	77%
hoch	32%	28%	47%	65%	45%

Tab. 18: Vergleich des PSA freies 5Jahres-Überleben (*4 Jahre) nach radikaler Prostatektomie (RRP), 3D-konformaler Bestrahlung (3D-EBRT), permanenter Brachytherapie (Seeds) und kombinierter Strahlentherapie (Seeds+perkutane Bestrahlung)

Der Einwand, es handele sich um eine retrospektive Analyse ist deshalb nicht zu diskutieren, weil keine prospektiven Studien vorliegen.

Demgemäss ist die radikale Prostatektomie in der niedrigen Risikogruppe des Prostatakarzinoms der Strahlentherapie nicht überlegen.

Bei Patienten in der mittleren und hohen Risikogruppe hat die Strahlentherapie möglicherweise Vorteile.

Blasko et al. (13) zeigten, dass in der niedrigen Risikogruppe bei Patienten nach permanenter Brachytherapie nach 10 Jahren 90% bNED überleben (Abb. 31). Patienten, die zusätzlich perkutan bestrahlt wurden, hatten keinen besseren Verlauf als diejenigen, die nur eine permanente Seedimplantation bekamen. Der Unterschied zwischen beiden Therapiemodalitäten ist mit einem p-Wert von 0,3 statistisch nicht signifikant. Bei Patienten im mittleren Risiko kommen die Kurven („Implant alone“ und EBRT+Implant“) umgekehrt zur Darstellung (Abb. 32).

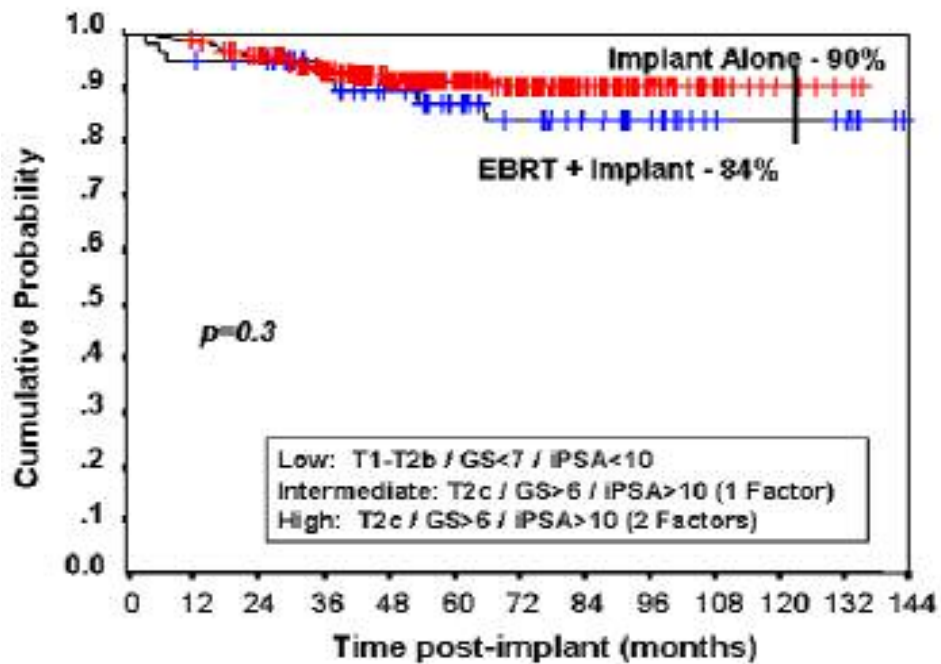


Abb. 31: PSA freies Überleben nach $^{125}\text{J}/^{103}\text{Pd}$ Implantation \pm EBRT (=perkutane Bestrahlung) bei Prostatakarzinomen geringen Risikos (n=342) [entnommen aus (13)]

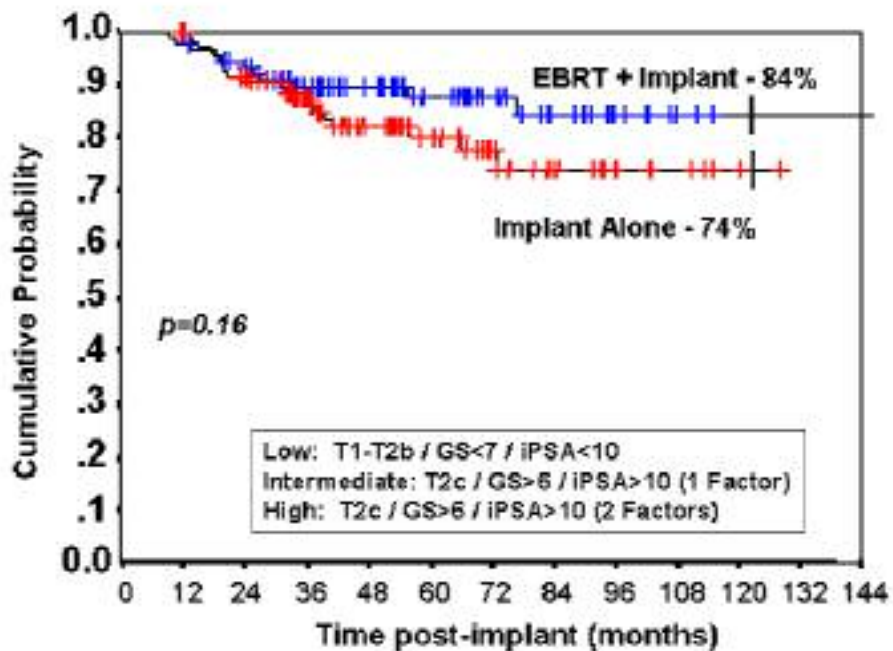


Abb.32: PSA freies Überleben nach $^{125}\text{J}/^{103}\text{Pd}$ Implantation \pm EBRT (=perkutane Bestrahlung) bei Prostatakarzinomen mittleren Risikos (n=200) [entnommen aus (13)]

Die alleinige permanente Seedimplantation ist für Patienten mit Tumoren hohen Risikos nicht indiziert (6,102).

Die interstitielle Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit Seed-Implantation ist daher bei korrekter Indikationsstellung bei Patienten mit niedrigem Risiko als kurative Behandlungsmöglichkeit einzuschätzen (6,102,156).

Der Stellenwert der permanenten Brachytherapie bei Prostatakarzinomen mittleren Risikos als Monotherapie und der von denen hohen Risikos als kombinierte Strahlenbehandlung ist derzeit nicht abzuschätzen.

Der Wunsch des Patienten ist von entscheidender Bedeutung und beeinflusst die Therapieentscheidung zwangsläufig (40). Weiter muss die therapieinduzierte Lebensqualität berücksichtigt werden (76).

Abb. 33 zeigt den Vergleich des bNED für selektierte Prostatektomie- und Brachytherapie-Patienten (14,36,119), stratifiziert nach iPSA und Gleason Score.

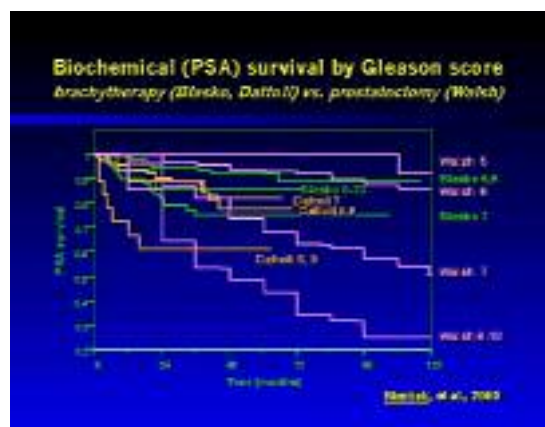


Abb. 30: Vergleich des bNED für selektionierte Prostatektomie- und Brachytherapie-Patienten (14,36,119), stratifiziert nach iPSA und Gleason Score

Die von Dattoli et al. (36) behandelten Patienten hatten höhere Gleason Scores und T-Stadien. Patienten, die radikal prostatektomiert wurden, waren jünger als in den Brachytherapie-Studien.

Merrick et al. (92) kamen zu den Schlussfolgerungen: Patienten mit Tumoren niedrigen Risikos haben nach jeder der dargestellten Therapieoptionen exzellente und zeitlich anhaltende biochemische Verläufe. In diesem Patientenkollektiv bietet auch eine perkutane Strahlentherapie in Kombination mit permanenter Seedimplantation keine Vorteile. Der Stellenwert der externen Bestrahlung in Kombination mit interstitieller Brachytherapie muss noch evaluiert werden.

11.2 Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie, permanenter Brachytherapie und perkutaner Bestrahlung: vergleichende Daten

Der Vergleich einzelner Therapiemodalitäten muss auch immer mehr auf die vom Patienten berichtete Zufriedenheit mit seiner Lebensqualität („health related quality of life, HRQOL“ fokussieren. Diese ist definiert als „an appraisal of and satisfaction with their current level of function as compared to what they perceive to be possible or ideal“ (69).

Bei 842 Patienten wurde die Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie, permanenter Brachytherapie und externer Radiatio untersucht (8). Signifikante Behandlungsunterschiede wurden insbesondere bei den Kriterien Sexualität, Inkontinenz und Darmsymptomen konstatiert. Brachytherapie zeigte bessere oder gleiche Ergebnisse bezüglich Miktionsbeschwerden und Potenz. Patienten, die perkutan bestrahlt wurden, eine Androgendeprivation erhielten oder dem „wait and see“ zugeordnet wurden, hatten eine schlechtere Lebensqualität als die nach radikaler Prostatektomie.

Die Analyse der Lebensqualität (37) nach ^{103}Pd -Seedimplantation (n=142), radikaler Prostatektomie (n=269) und externer Strahlentherapie (n=222) ergab: Nach radikaler Prostatektomie war die sexuelle Funktion signifikant schlechter als nach ^{103}Pd -Brachytherapie oder Bestrahlung, obwohl nervsparende Techniken angewandt wurden. Die Inkontinenz war auch nach radikaler Prostatektomie ausgeprägter als nach ^{103}Pd -Seedimplantation und Bestrahlung. Die IPSS-Werte waren nach ^{103}Pd -Brachytherapie etwas höher als in den anderen beiden Therapieoptionen; nach 12 Monaten fanden sich keine Unterschiede mehr in den einzelnen Behandlungsmöglichkeiten.

Lee et al. (76) untersuchten in einer prospektiven Longitudinalstudie 90 Männer nach definitiver Therapie eines lokal begrenzten Prostatakarzinoms (Brachytherapie: 44 Pat., externe Bestrahlung und radikale Prostatektomie: je 23 Pat.). Der Vergleich der HRQOL-Kriterien evaluierte Unterschiede in Korrelation zur Therapiemodalität. Im ersten Monat nach Behandlung nahm die Lebensqualität nach Brachytherapie und Radikaloperation stärker ab als nach perkutaner Bestrahlung. Nach 3 Monaten war dieser Unterschied geringer ausgeprägt; nach 1 Jahr waren die Ausgangswerte auch nach permanenter Brachytherapie und radikaler Prostatektomie wieder erreicht (Abb. 34). Die Autoren diskutierten, um welches Ausmaß die Lebensqualität eigentlich reduziert sein muss, um klinisch und für den individuellen Patienten in den einzelnen Therapiemodalitäten tatsächlich relevant zu sein. Sie kamen zu dem Schluss, dass dies nur für die Patienten im 1. Monat nach radikaler Prostatektomie und Brachytherapie gelte. Demgemäß sind HRQOL-Unterschiede behandlungsspezifisch im 1. Monat, abnehmend nach 3 Monaten und gleich nach 1 Jahr.

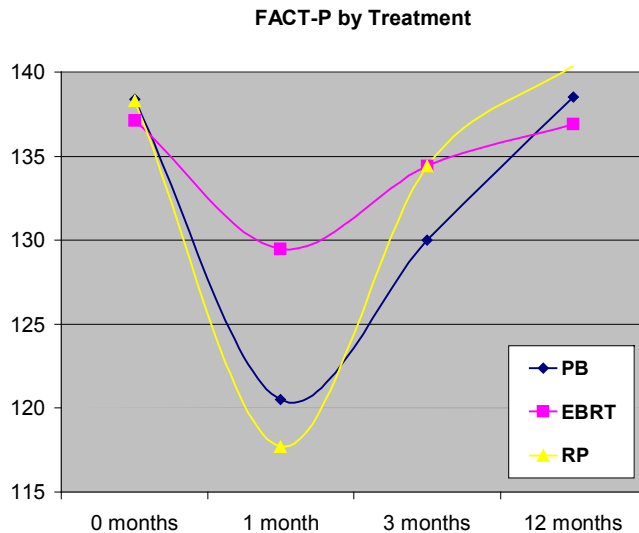


Abb. 34: Verlauf der Lebensqualität nach permanenter Brachytherapie [PB], externer Bestrahlung [EBRT] und radikaler Prostatektomie [RP] [entnommen aus (76)]

Lee et al. (76) forderten mehr prospektive Daten mit exakteren Messinstrumenten in randomisierten Studien sowie eine genaue Definition der klinischen Signifikanz erhobener Änderungen in der Lebensqualität.

Wie et al. (154) fanden keine Unterschiede der Lebensqualität in den einzelnen Therapieverfahren.

Auch Penson (110) analysierte den HRQL nach den einzelnen Therapieoptionen: Nach radikaler Prostatektomie hatten die Patienten mehr sexuelle und urogenitale Dysfunktionen als die nach perkutaner Bestrahlung. Beide Patientenkollektive hatten eine schlechtere Lebensqualität als alterskorrigierte Kontroll-Patienten. Nach externer Radiatio war die Darmfunktion schlechter als nach der Radikaloperation und alterskorrigierten Kontroll-Patienten. Patienten nach permanenter Brachytherapie berichteten über weniger Inkontinenzsymptome als die nach radikaler Prostatektomie, hatten jedoch mehr irritative und/oder obstruktive Miktionsbeschwerden, die auch die Lebensqualität negativ beeinflussten.

Demgemäss müssen betroffene Patienten subtil über den möglichen Einfluss auf die Lebensqualität der einzelnen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen bei der Wahl der definitiven Tumorbehandlung ohne Bias aufgeklärt werden (132).

11.3 Spontanverlauf der Erkrankung/expektatives Zuwarten („wait and see“):

Johannson et al. (68) bevorzugten insbesondere bei Patienten mit gut differenzierten Tumoren wegen einer geringen karzinomspezifischen Sterberate von 10% nach einer mittleren Verlaufsbeobachtung von 12,5 Jahren ein expektatives Vorgehen.

Bei 514 Patienten mit einem nichtmetastasierten Prostatakarzinom betrug hingegen die karzinomspezifische Sterberate 50%; nach 10 Jahren sogar 63% (1). Patienten mit einem lokal begrenzten Tumorstadium und einem Gleason Score 2-4 haben beim expektativen Vorgehen nur ein minimales Risiko, innerhalb von 15 Jahren tumorbedingt zu versterben (7). Demgegenüber findet sich ein deutliches tumorbedingtes Ableben bei Patienten mit einem Gleason score 7-10 (Tab. 19), sogar auch bei denen, die älter als 74 Jahre sind (1).

Gleason Score	Ablebenswahrscheinlichkeit in 15 Jahren
2 -4	4 – 7%
5	6 – 11%
6	18 – 30%
7	42 - 70%
8 - 10	60 – 87%%

Tab. 19: Wahrscheinlichkeit des tumorbedingten Ablebens innerhalb von 15 Jahren in Korrelation zum Gleason score in der Prostatabiopsie [n=767] (1)

Choo et al. (30) berichteten über 206 Patienten mit einem Prostatakarzinom niedrigen Risikos, die nur observiert wurden. Bei Progression der Erkrankung (PSA, Histologie der Wiederholungsbiopsie, klinische Kriterien) wurden die Patienten einer definitiven Behandlung zugeführt. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 29 (2-66) Monaten waren 137 Männer progressionsfrei. Eine biochemische, klinische und/oder histologische Progression fand sich bei 15, 5 bzw. 15 Patienten. Die Wahrscheinlichkeit der Progressionsfreiheit betrug 81% nach 2 und 67% nach 4 Jahren. Kritisch anzumerken ist jedoch die relativ kurze Nachbeobachtungszeit.

12. Werden durch den Einsatz der permanenten Brachytherapie andere Verfahren obsolet (ggf. teilweise oder bei bestimmten Stadien des Prostata-Ca)?

Der Einsatz vom Therapieverfahren beim lokal begrenzten Prostatakarzinom orientiert sich an der Risikokategorisierung der Tumorerkrankung. Prostatakarzinome niedrigen Risikos können mit der radikalen Prostatektomie, einer alleinigen permanenten Brachytherapie oder einer perkutanen Bestrahlung behandelt werden. In der mittleren und hohen Risikokategorie werden eingesetzt: radikale Prostatektomie, permanente Brachytherapie (mittleres Risiko: ± externe Radiatio, hohes Risiko mit externer Radiatio), kombinierte Tele-/HDR-Brachytherapie und perkutane Bestrahlung.

Demgemäss werden für den individuellen Patienten andere Therapiemodalitäten als die vom ihm Gewählte obsolet; in der Gesamtheit der Karzinomkranken wird jedoch keine der Behandlungsmöglichkeiten obsolet.

Ergänzende Fragen zur Anwendung

- 13. Gibt es verschiedene Verfahren der permanenten Brachytherapie, wie werden sie bezeichnet, worin bestehen die Unterschiede und welches ist als optimal anzusehen?**

13.1 Technik der Seeds Implantation / Implantation Design:

In den meisten Zentren in den Vereinigten Staaten wird eine uniforme Beladung durchgeführt. Dabei werden alle Quellen innerhalb der Prostata in einem Abstand von 1 cm abgelegt. Weiterhin wird versucht, die Zentralregion bzw. die Urethra zu schonen. Bei Verwendung niedrigaktiver Seeds wird so eine unnötig hohe Dosis in den die Prostata umgebenden Geweben vermieden. Die Abb. 35 zeigt einen Schnitt durch die Mitte der Prostata mit den Isodosen und den Seeds in dieser Schicht. Das differentielle und kumulative Dosisvolumenhistogramm (DVH) ist ebenfalls abgebildet.

In den Abbildungen beträgt die Referenz-Isodose (100% Isodose) 145 Gy und hat die Farbe Lila. In den kalkulierten DVH ist mit „Volumen“ das Prostatavolumen abgebildet.

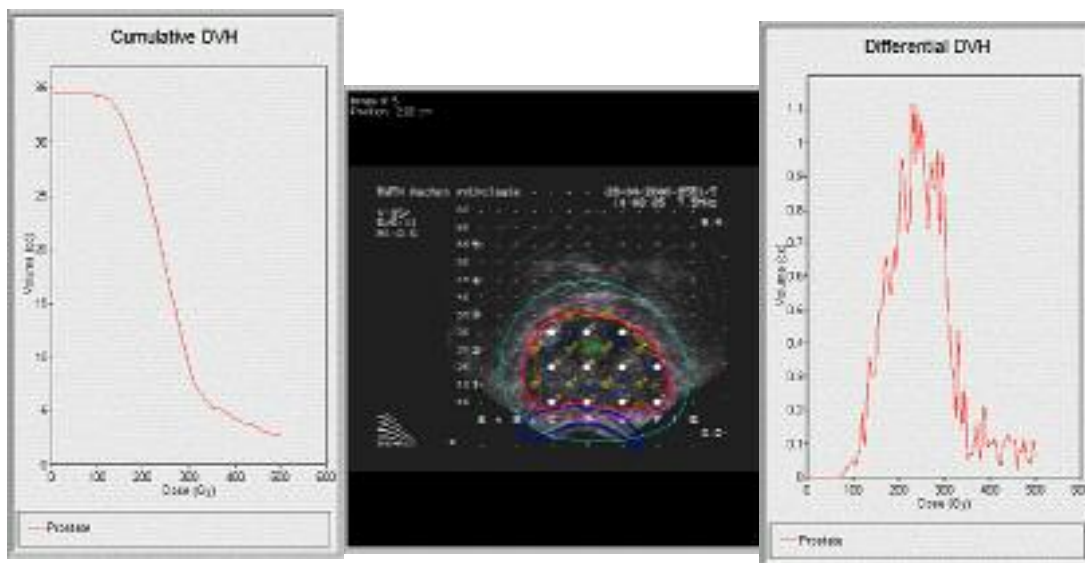


Abb. 35: Uniforme Beladung mit niedrigaktiven ^{125}I -Seeds.

Wie in Abb. 35 zu erkennen, umschließt die Referenz-Isodose die Prostata nicht in allen Bereichen der Zentralschicht. Die DVH zeigen keine „heißen Regionen“, jedoch fällt die Dosis bereits vor Erreichen des Referenz-Dosislevel ab.

Will man diese Technik verbessern und dennoch bei der uniformen Beladung bleiben, bieten sich zwei Möglichkeiten: Zum einen kann man die Aktivität der Seeds erhöhen, zum anderen kann man Quellen außerhalb der Prostata platzieren. Die Abb. 36 zeigt das Ergebnis der Erhöhung der Aktivität im vorhergehenden Plan.

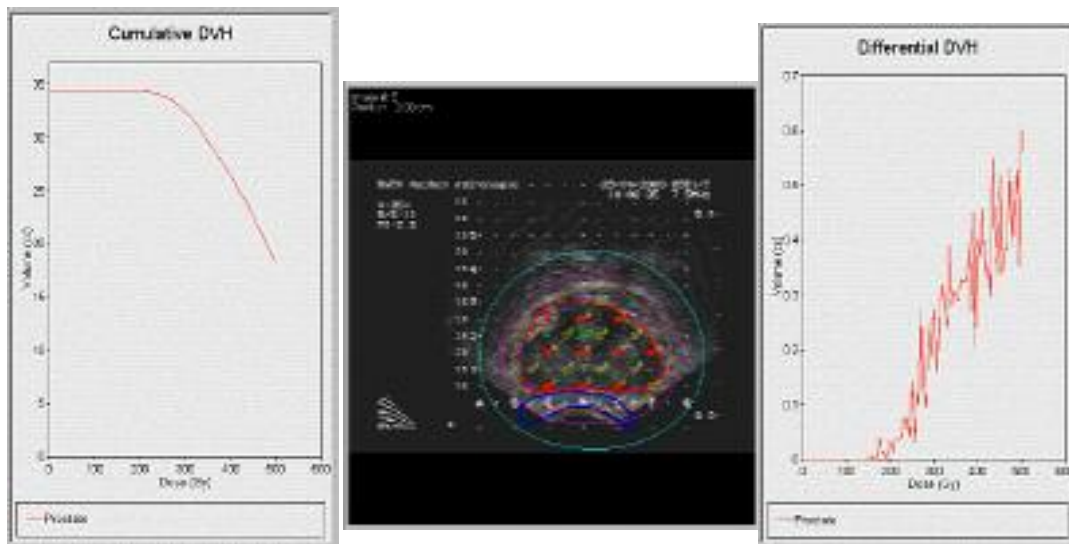


Abb. 36: Uniforme Beladung mit hochaktiven ^{125}J Seeds

Die Erhöhung der Aktivität führt in diesem Fall zu einem unbefriedigenden Ergebnis. Fast die ganze Drüse wird von der 360 Gy-Isodose umschlossen. Das Dosisprofil zeigt Dosen von über 450 Gy in der Mitte der Drüse an. Das cDVH fällt nach Erreichen der Referenz-Isodose nicht ab, der Abfall ist zudem nicht schnell genug. Fast 40% der Drüse wird mit Dosen über 400 Gy bestrahlt.

Ein deutlich besseres Ergebnis zeigt die Abb. 37:

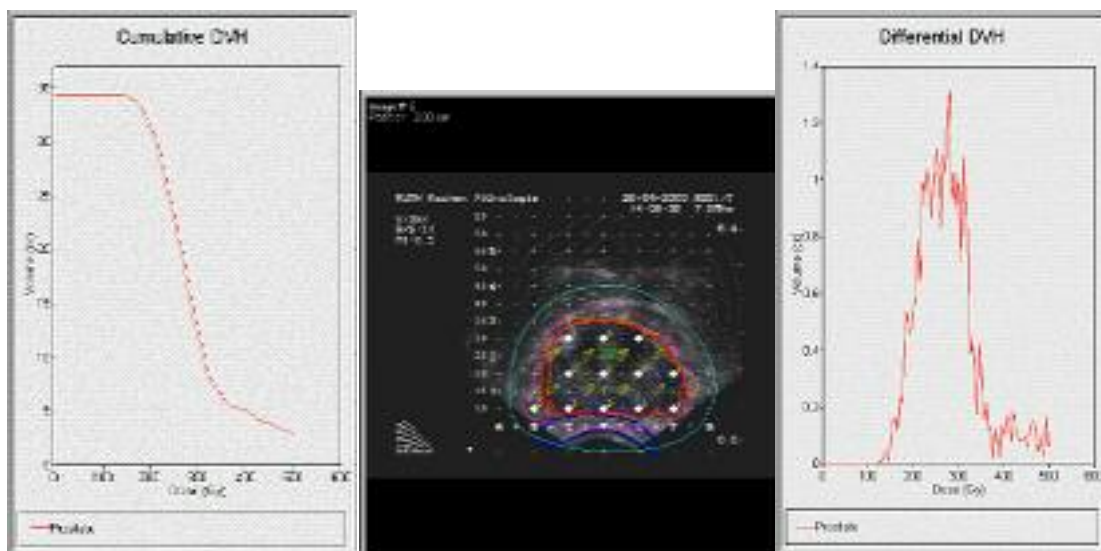


Abb. 37: Uniforme Beladung mit niedrig aktiven ^{125}J Seeds außerhalb der Drüse

Zumindest in dieser Schicht zeigen die Isodosen-Linien eine adäquate Abdeckung der Drüse. Die Dosisverteilung ist insgesamt homogener, in dieser Schicht wird kein Bereich der Drüse mit einer Dosis >270 Gy belastet. Das DVH bestätigt die gute Abdeckung der Drüse, wobei die maximale Dosis <360 Gy liegt. In diesen Fall liegt das Risiko in der Gefährdung der umgebenden Strukturen, insbesondere des neurovaskulären Bündels und des Bulbus penis. Dennoch wäre dieser Plan gut

genug, um am Patienten zur Anwendung zu kommen. Einzelseeds, die außerhalb der Prostata implantiert werden, neigen zu Migration. Eine Lösung für dieses Problem ist die Verwendung von RAPID Strand™ (Quellen im Vicrylfaden), um die Quellen im umgebenden Gewebe zu verankern. Eine weitere Möglichkeit, einen adäquaten Plan zu erstellen und alle Seeds innerhalb der Prostata zu platzieren, ist eine periphere Beladungstechnik.

Abb. 38 zeigt eine überwiegend peripher beladene Prostata. Die Seeds wurden in allen 3 Ebenen peripher abgelegt.

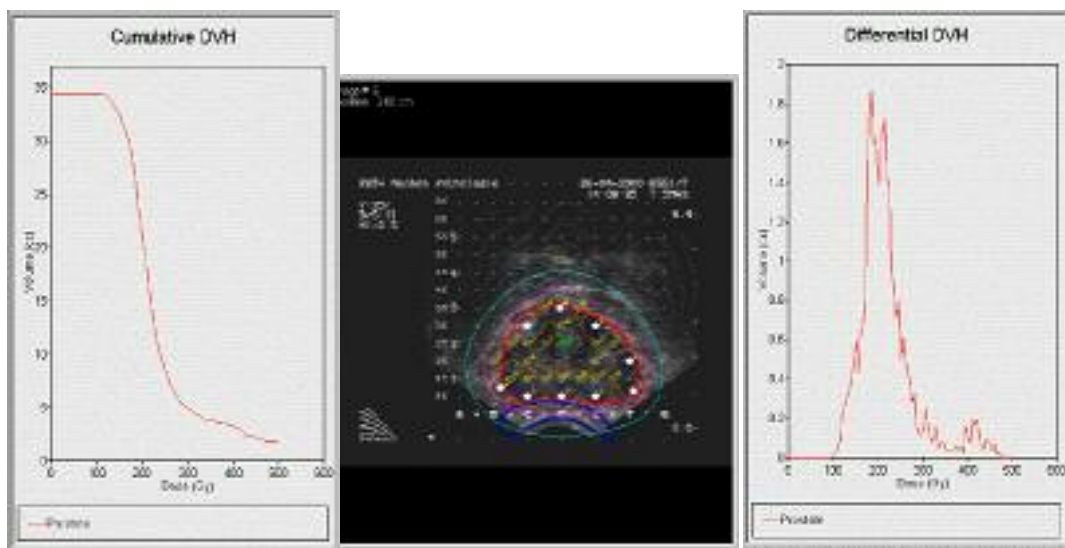


Abb. 38: Periphere Beladung mit niedrigaktiven ^{125}J -Seeds

Die periphere Beladung zeigt die bisher beste Dosisverteilung: Sowohl die Isodosen als auch die DVH verlaufen exzellent, wobei das Dosisprofil im Zentrum die Urethra ausspart, aber nicht unterhalb der Verschreibungsdosis liegt. Die maximale Dosis liegt in keinem Bereich über 400 Gy, die höheren Dosen finden sich in der peripheren Zone, also im Tumor (89).

Das Problem ist aber nicht die Planung, sondern die Platzierung der Seeds. Eine periphere Beladung ist in der Durchführbarkeit schwierig, da sich die Seeds im Kapselbereich bei der bestehenden Möglichkeit der Wanderung in nicht geübter Hand nicht sicher positionieren lassen. Dies kann sich in diesem kritischen Bereich negativ auf die Dosisverteilung auswirken.

13.2 Modifizierte periphere Beladung („modified peripheral loading“):

Verbindet man nun die Vorteile der uniformen und der peripheren Beladung, so ist das Ergebnis die modifizierte periphere Beladung der Prostata („modified peripheral loading“). Zur Durchführung dieser Technik gibt es zwei Ansätze: Zum einen kann mit einer uniformen Beladung begonnen werden, wonach genügend Seeds aus dem Zentrum herausgenommen werden, um die Dosis an der Urethra nicht zu hoch werden zu lassen. Um den gewünschten Sicherheitsabstand zu erreichen, platziert man genügend Seeds peripher und verschiebt somit die Referenz-Isodose in einen Bereich von 3-5 mm außerhalb der Prostatakapsel. Abb. 39 zeigt einen solchen Plan: Bei einer akzeptablen Homogenität findet sich eine geringe Maximaldosis, die Referenz-Isodose umschließt die Prostata und das DVH fällt nach Erreichen der Referenzdosis ab.

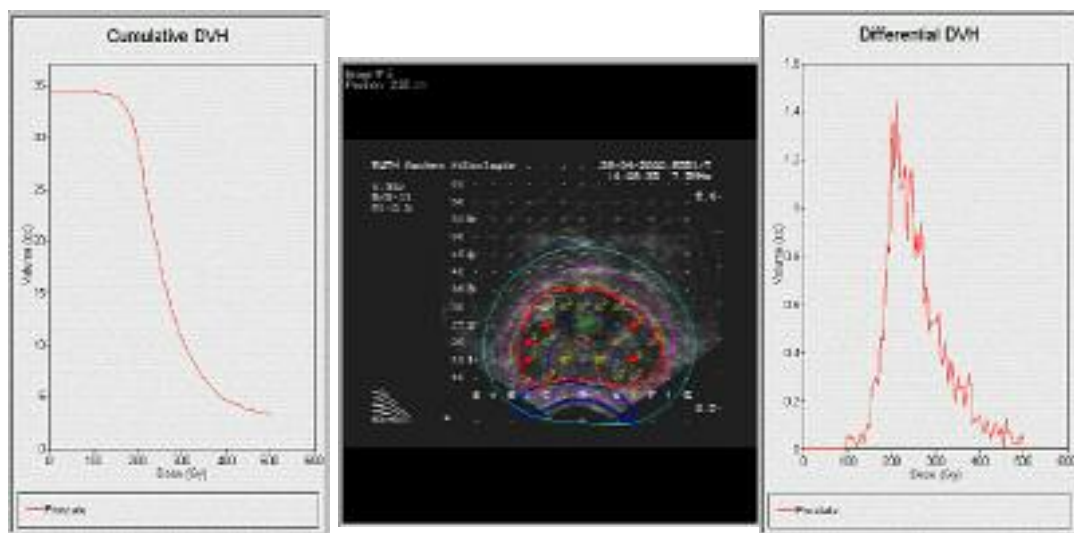


Abb. 39: Modifizierte periphere Beladung mit hoch aktiven ^{125}J -Seeds

Die zweite Möglichkeit ist die sogenannte “inverse Bestrahlungsplanung”: Hierbei gibt das Bestrahlungsplanungsprogramm einen Dosisplan vor und dieser wird dann vom Radiotherapeuten von Hand optimiert. Das Ergebnis wäre dem in Abbildung 36 gleichzusetzen: Bei guter bis sehr guter Dosisverteilung wäre der Plan einfach umsetzbar. Diese Technik wird auch konsequent standardisiert im *eigenen Patientenkollektiv* eingesetzt (89).

Die 1994 von Grimm et al. (55) beschriebene Technik der vorgeplanten Implantation sollte aufgrund der damit verbundenen Lagerungsungenauigkeit nicht mehr zum Einsatz kommen (16). Die intraoperative Planung hat den Vorteil, dass der Patient zwischen Planung und Implantation in einer stabilen Lagerung liegt und Änderungen der Position der Prostata nahezu ausgeschlossen sind. Die intraoperative Planung führt bezüglich der D90 zu einer 5-10% Verbesserung (103,131).

14. Mit welchem Therapieschema und in welcher Frequenz (ggf. in Kombination mit anderen Therapien) sollte die permanente Brachytherapie entsprechend den Stadien des Prostata-Ca. zum Einsatz kommen und durch wen sind die Standards festgelegt?

Für die Monobrachytherapie, die alleinige Seedimplantation, gelten die unter Frage 10 beschriebenen Empfehlungen der ABS, ESTRO und EAU (Nag 1999, Ash 2000, Wirth 2001). Wesentliche Parameter sind dabei der PSA-Wert, der Gleason Score und das Tumorstadium (Tab. 5, 6, 7).

Der Anteil einer nur positiven Stanzbiopsie- wie von der DEGRO und der DGU (156) empfohlen, muß - wie bereits unter Ziffer 5.2 ausführlich ausgeführt – diskutiert werden. Internationale Empfehlungen (6,102) sehen eine solche Limitierung nicht vor. In allen prädiktiven Normogrammen, Algorithmen und Tabelle ist eine Kombination von T-Stadium, iPSA und Gleason Score, nicht aber die Zahl positiver Stanzbiopsien, inkorporiert (5).

Eine Kombination mit perkutaner Radiotherapie oder Androgendeprivation wird bei dem für die Monotherapie geeigneten Kollektiv (Tumor niedrigen Risikos) als nicht sinnvoll angesehen (137).

Eine neoadjuvante Androgendeprivation führte in diesem Patientenkollektiv nicht zu einer signifikanten Verlängerung des 5-Jahres PSA-freien Überlebens.

15. Welche diagnostischen und therapeutischen Schritte sind notwendigerweise unmittelbar mit der Durchführung der permanenten Brachytherapie verbunden (z.B. Anästhesie, Bildkontrolle)?

Bei den Ausführungen zu dieser Frage wird zwecks Vermeidung von Redundanz auch auf die Darstellungen zu Ziffer 0 sachlich und inhaltlich Bezug genommen.

Die folgenden Ausführungen verstehen sich als kurze Zusammenfassung.

15.1 Patientenvorbereitung:

Nach entsprechender Indikationsstellung erfolgt spätestens am Vortag die schriftliche Aufklärung des Patienten durch den Urologen und Radioonkologen.

Vor Implantation muss eine stärkere obstruktive Miktionsymptomatik ausgeschlossen werden (Miktionsanamnese, Internationaler Prostata-Symptomen-Score IPSS, Harnstrahlmessung, Restharn, ggf. weitere Diagnostik).

Folgende fakultative Medikation kann zur Minderung der Begleitkomplikationen verordnet werden: Alpharezeptorenblockade (Beginn: 1 Woche vor Implantation), Breitbandantibiose (Beginn: 1 Tag vor Implantation), Klistier (am Abend des Vortages; am Vortag nur flüssige Kost), postoperativ nichtsteroidales Antiphlogistikum.

Eine Antikoagulation mit Cumarin ist auf Heparin umzusetzen, Thrombozytenaggregationshemmer sind 1 Woche vor Implantation abzusetzen.

15.2 Durchführung der permanenten Brachytherapie:

Die eigentliche Implantation wird unter Narkose in Steinschnittlage im Beisein eines Anästhesisten und Anästhesie-Assistenz durchgeführt. Nach Einlage eines transurethralen Dauerkatheters 16 Ch. wird die Blase kontrastiert, um bei der Operation unter Durchleuchtung die Blase sicher von der Prostatabasis abgrenzen zu können. Nach Kathetereinlage (Visualisierung der Urethra) und Setzen der 2 Haltenadeln erfolgt intraoperativ eine nochmalige Volumetrie, welche die Basis für den endgültigen Bestrahlungsplan bildet. Die intraoperative Bestrahlungsplanung ist die einzige Möglichkeit, durch Positionswechsel des Patienten induzierte Lage-, Größen- und Formveränderungen der Prostata zu minimieren. Die Beladung der Nadeln und deren Platzierung in der Prostata erfolgt dann exakt nach den 3D-geplanten Koordinaten. Die OP-Zeit wird dabei in Abhängigkeit der Prostatagröße um 10-20 min verlängert. Die Implantation selbst wird dann nach dem im Plan festgelegten Koordinaten über das an der Steppereinheit fixierte Template durchgeführt. Die Implantation erfolgt unter Durchleuchtungskontrolle einer jeden einzelnen Implantationsnadel, um die Position und Retraktion (relativer Abstand zum Blasenaustritt) der Seeds ausreichend sicher

bestimmen zu können. Aus der TRUS-Kontrolle im Longitudinalschnitt in Kombination mit der Fluoroskopie resultiert eine erleichterte Identifikation der Prostataanteile unmittelbar am Blasenauslass ("0-Ebene"). Durch dieses Vorgehen minimiert sich das Risiko der Seedislokation in die Harnblase. Am Ende der Implantation dokumentiert nach sorgfältiger Spülung der Harnblase die endoskopische Untersuchung, dass keine Seeds in die Blase gelangten. Danach wird für 30-60 min ein transurethraler Spülkatheter eingelegt und die Blase kontinuierlich zur Vermeidung intravesikaler Blutkoagula gespült. Abschließend wird ein Beckenübersichts-Aufnahme zur Dokumentation angefertigt.

Der Medizinphysiker misst die Dosisleistung ($\mu\text{Sv/h}$) in 1,0 m und 2,0 m Abstand senkrecht zum Perineum, lateral und ventral. Die Entlassungswerte werden entsprechend dokumentiert. Weiter erfolgen Kontaminationsmessung sowie Überprüfungen der gebrauchten Nadeln und des Funktionsraumes (Kontrollbereich). Für jeden Patienten erstellt der Medizinphysiker ein Bestrahlungsprotokoll.

Nach Entfernung des Katheters wird mit dem Patienten ein Abschlussgespräch geführt sowie das Patienten-Informationsblatt („Strahlenschutz bei im Körper befindlichen Strahlern gemäß § 81 Abs. 2 der Strahlenschutzverordnung (neu)“) und ein Patienten-Begleitpapier („Implantationsnachweis“ nach § 85 Absatz 2 Strahlenschutzverordnung (neu) und Anlage 15 der Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“) ausgehändigt.

15.3 Nachsorge am 1. Tag nach Implantation:

1 Tag nach der Implantation stellt sich der Patient vor. Es erfolgt die Abschätzung der Akutreaktionen, eine Urinkontrolle und eine Sonografie der Nieren (Ausschluss Harnstauung) und des Restharns.

16. Sind die Patienten zur Durchführung der Therapie stationär aufzunehmen (wie lange?) oder kann diese ebenso gut ambulant erbracht werden (unter welchen Bedingungen)?

Die permanente Brachytherapie als minimal invasives onkologisches Therapieverfahren wird in den USA sehr vermehrt, und zwar zunehmend auch als ambulante Behandlungsmodalität, durchgeführt (107).

Auch die Empfehlungen der DEGRO und DGU (156) betonen ausdrücklich: „*Die alleinige permanente Brachytherapie sollte auch ambulant nach Paragraph 115 b SGB V als stationsersetzender Eingriff durchgeführt werden.*“

Im *eigenen Patientenkollektiv* wurden bisher mehr als 150 ambulante permanente interstitielle Seedimplantationen ohne irgendwelche klinischen Probleme durchgeführt. Alle Patienten wurden implantiert wie hier ausführlich bereits dargestellt.

Da bisher die Kostensituation gänzlich ungeklärt ist, erfolgt die permanente Brachytherapie bei anderen interdisziplinären Arbeitsgruppen auch über einen stationären Aufenthalt, um über den Pflegesatz zumindest einen Anteil der Kosten auszugleichen.

17. Weiche Qualifikationen sind vom Anwender zu fordern?

Die interstitielle Brachytherapie des Prostatakarzinomes erfordert essentielle strukturelle Voraussetzungen und gehört daher in die Hand erfahrener interdisziplinärer Gruppen von Strahlentherapeuten, Urologen und Medizinphysikern (19).

17.1 Strukturelle Voraussetzungen:

Die jeweils gültigen Bestimmungen der entsprechenden Umgangsgenehmigungen und länderspezifischen Richtlinien müssen eingehalten werden.

17.2 Personelle Voraussetzungen:

Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppen müssen fundierte Kenntnisse in der Technik des transrektalen Ultraschalls für die Bestrahlungsplanung und Seedimplantation, für Dosimetrie in der Therapieplanung vor und nach einer interstitiellen Brachytherapie sowie ausreichende Erfahrung für die Seedsablage nachweisen.

Das Brachytherapie-Team sollte an entsprechenden Trainingsprogrammen erfahrener Zentren teilgenommen haben. Bei den ersten Anwendungen ist es unabdingbar, einen erfahrenen Brachytherapeuten hinzuzuziehen.

Um die angestrebte Qualität einzuhalten, ist es erforderlich, mindestens 50 Patienten/Jahr zu behandeln.

Der Urologe muss einen Nachweis von Spezialkenntnissen in der interstitiellen Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms erbringen. Weiter muss er Erfahrung im Umgang mit radioaktiven Isotopen und in der Anwendung von radioaktiven Isotopen für die Behandlung von Prostatakarzinomen besitzen.

Der Radioonkologe muss die Fachkunde zum „Umgang mit umschlossenen Radionukliden“ besitzen. Zudem hat er ausreichende Erfahrung mit der interstitiellen Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

Der Medizinphysiker muss ebenfalls die Fachkunde im Strahlenschutz besitzen. Auch er muss an der Durchführung von interstitiellen Brachytherapieapplikationen des Prostatakarzinoms beteiligt gewesen sein.

Weitere personelle Voraussetzungen einer interstitiellen Brachytherapie sind: Anaesthesist und OP-Assistenz.

17.3 Technische Voraussetzungen:

Als technische Voraussetzungen müssen nachgewiesen werden: Geeigneter OP-Raum mit Anerkennung des länderspezifischen Umweltamtes, Ultraschalleinheit mit transrektalem hochauflösendem Schallkopf (Abb. 40), Steppereinheit mit abgestimmtem Template, Datentransfer von Ultraschall zum Planungssystem, Durchleuchtungsanlage, 3D-segmentierendes Planungssystem (Abb. 41), Strahlenschutzmessgeräte.

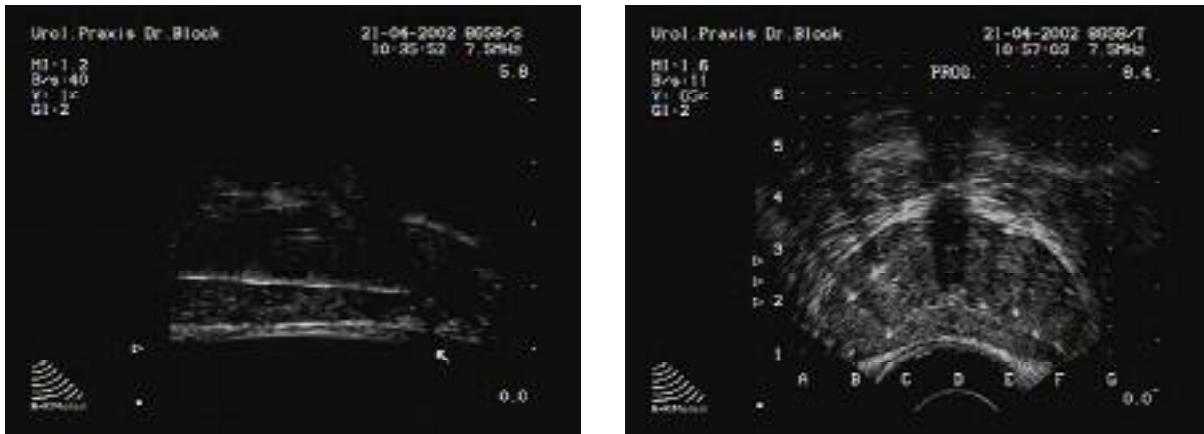


Abb. 40: hochauflösender transrektaler Ultraschall mit Darstellung eines Rapid Strand™ in der Longitudinal- und Detektion der Seeds während der Implantation in der Transversalebene

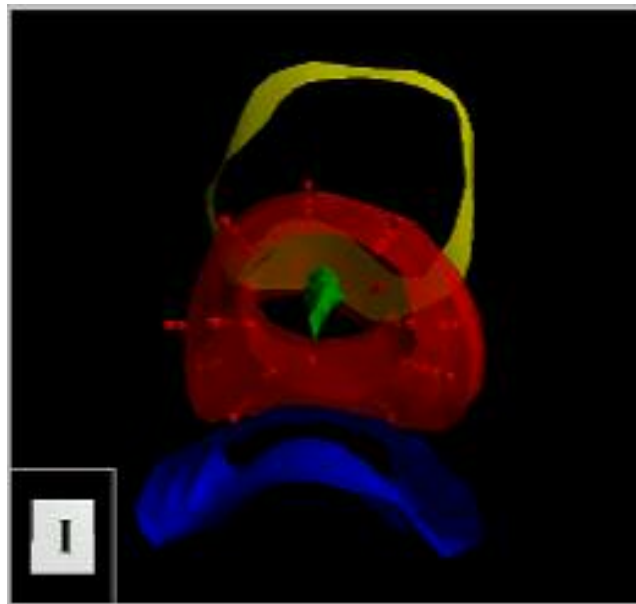


Abb. 41: 3D-segmentierendes Bestrahlungsplanungssystem

Fragen zur Epidemiologie und Ökonomie

18. Wie hoch ist die Prävalenz / Inzidenz des Prostata-Ca in Deutschland?

Die Inzidenz des Prostatakarzinoms in Deutschland beträgt 50/100000 Einwohner (67). Demgemäss ist von etwa knapp 40.000 Neuerkrankungen/Jahr auszugehen.

19. Wie hoch sind die unmittelbaren und beim Behandler entstehenden betriebswirtschaftlichen Kosten (Arztkosten, Kosten med. Hilfspersonal, Sachkosten) der Behandlung eines Patienten mit der permanenten Brachytherapie? (je Anwendung / je Therapiezyklus und je Kalenderjahr) – ANLAGE 1 -

Die Autoren dieser Stellungnahme sind Anwender der permanenten Brachytherapie in einem interdisziplinären Team.

Da die Analyse der betriebswirtschaftlichen Kosten professionell durchgeführt werden muss, erfolgte diese Analyse in Kooperation mit dem Berufsverband Deutscher Strahlentherapeuten (1. Vorsitzender: Herr Dr. L. Ahlemann) sowie mit Herrn M. Kupke, Controller und ReFa-Experte am Klinikum Lüdenscheid.

Die „Kalkulation LDR-Prostata-Brachytherapie“ wurde an der Universitätsklinik RWTH Aachen und in der urologischen Praxis Vaterstetten im Rahmen permanenter Seedimplantationen erstellt.

Sie liegt dieser Stellungnahme gesondert als Anlage 1 an. Auf sie wird vollinhaltlich Bezug genommen.

20. Liegen Ihnen Daten oder Studien zu den Gesamtbehandlungskosten oder der Kosten-Effektivität einer Behandlung des Prostata-Ca unter Verwendung der permanenten Brachytherapie im Vergleich zur Behandlung des Prostata-Ca mit anderen Therapien vor? - ANLAGE 2 -

Auch diesen Aspekt können die Autoren dieser HTA-Stellungnahme nicht ausreichend professionell beantworten.

Aus diesem Grunde wird Bezug genommen auf die „Kosten-Effektivitäts-Analyse zur Therapie mit permanenter Seed-Implantation bei Patienten mit Prostatakarzinom der Stadien 1 oder 2 im Vergleich zur radikalen Prostatektomie“ (Autoren: T. Heinen-Kammerer, K. Motzkat, R. Rychlik) des Instituts für Empirische Gesundheitsökonomie (Juli 2002).

Auch diese Kosten-Effektivitäts-Analyse liegt dieser Stellungnahme gesondert als Anlage 2 an. Auch hier wird vollinhaltlich Bezug genommen

Diese Modellrechnung ist ausdrücklich und gewollt aus GKV-Sicht geführt.

In Kapitel 10 dieser Kosten-Effektivitäts-Analyse wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass *„allein die Sachkosten über dem Erstattungsbetrag liegen. Im Rahmen der bisherigen Mischkalkulation über Diagnosen und Therapien hinweg war diese Therapie durchführbar. Unter DRG-Bedingungen werden sich die Erstattungsbeträge erhöhen müssen, um diese Therapieform kostendeckend anbieten zu können“*.

Da die dargestellten medizinischen Procedere auch Sachkosten im Ansatz haben, kann man hier jetzt vereinfachend demgemäss nur die ganz speziell auf die Seedimplantation gerichteten Kosten, nämlich für Seeds, Implantations- und Haltenadeln sowie Brachyballoon, - gemäß der betriebswirtschaftlichen Analyse (Ziffer 19, Anlage 1) - hinzufügen:

21. Welche Kosten könnten durch den Einsatz der permanenten Brachytherapie vermieden werden?- ANLAGE 2 -

Da es sich bei der permanenten Brachytherapie um eine sogenannte definitive Therapieform des lokal begrenzten Prostatakarzinoms handelt, werden folgerichtig und zwangsläufig die Kosten anderer definitiver Behandlungsoptionen – radikale Prostatektomie, perkutane Bestrahlung – nicht anfallen.

Auch diesen Aspekt können die Autoren dieser HTA-Stellungnahme nicht ausreichend professionell beantworten. Aus diesem Grunde wird erneut Bezug genommen auf die „Kosten-Effektivitäts-Analyse zur Therapie mit permanenter Seed-Implantation bei Patienten mit Prostatakarzinom der Stadien 1 oder 2 im Vergleich zur radikalen Prostatektomie“ (Autoren: T. Heinen-Kammerer, K. Motzkat, R. Rychlik) des Instituts für Empirische Gesundheitsökonomie (Juli 2002).

Kurz zusammengefasst sind relevante Kosten für eine Kosten-Effektivitäts-Analyse:

Die unter Ziffern 21.1, 21.2 und 21.3 dargestellte gängige Einteilung der Kostenarten erfolgt nach dem Kriterium der Kostenübernahme verschiedener Adressaten. Im gesundheitspolitischen Szenario Deutschlands sind die Adressaten für die direkten Kosten primär die Krankenkassen. Die indirekten Kosten geben die monetäre Belastung der Volkswirtschaft wider, wohingegen die intangiblen Kosten die gesamtgesellschaftliche Wohlfahrtssteigerung betrachten.

21.1 Direkte/medizinische Kosten:

Direkte Kosten entsprechen den zweckbezogenen Ausgaben für die Behandlung der Erkrankung. Sie umfassen die unmittelbar zugeordneten medizinischen und nicht-medizinischen Ausgaben (beispielsweise Arzt- und Pflegehonorare, Diagnostik, Pharmaka, nebenwirkungsinduzierte Folgekosten, chirurgische und Rehabilitationsmaßnahmen). Weiter sind auch die Kosten berücksichtigt, die bei der Behandlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder Therapieversagen entstehen.

21.2 Indirekte/volkswirtschaftliche Kosten:

Indirekte Kosten sind monetär bewertbar. Sie beinhalten eine Bewertung des Produktivitätsausfalls, der bei einer Erkrankung entsteht. Im einzelnen können indirekte Kosten Arbeitsausfall, Krankenhaustagegeld, Lohn- und Gehaltsfortzahlungen, Verdienstaufschlag und Wegekosten sein.

21.3 Intangible Kosten:

Intangible Kosten sind die psychischen und physischen Belastungen, die der Patient und die Angehörigen durch die Behandlung erleiden. Dies können mentale, psychische und soziale Belastungen wie beispielsweise Schmerz, Behinderung, Mobilität, Verminderung der Reaktion, Angst, Depression, Isolation und Konflikt sein. Dieses Kostenkriterium drückt also eine Bewertung der Lebensqualität aus.

Ergänzungen:

22. Gibt es zusätzliche Aspekte, die in den oben aufgeführten Fragen nicht berücksichtigt wurden?

Im Vordergrund der zusätzlich zu diskutierenden Aspekte stehen Qualitätsmanagement und –kontrolle.

22.1 Niederländisch-belgische Qualitätsanalyse:

In den Niederlanden und Belgien (45) wird die permanente Brachytherapie an 39 Institutionen durchgeführt. Jede Institution hat ihr eigenes Qualitätskontroll-Programm, um sichere und exakte Bestrahlungsdosis bei jedem Patienten zu gewährleisten. Das Hauptziel einer sich mit Qualitätssicherung befassenden Studie bestand in der Analyse des Vorgehens der einzelnen Institutionen in den Niederlanden und Belgien durch Zusendung eines Questionaires. Die Fragen bezogen sich auf Sicherheitssysteme, physikalische Bestrahlungsparameter und die Gesamtzeit für die Durchführung der Qualitätskontrolle. Die Ergebnisse der Questionaires wurden mit den internationalen Brachytherapie-Empfehlungen verglichen. Im Ergebnis fanden sich große Variationen in den Frequenzen und Methoden der Tests. Auch variierte die Zeit für die Durchführung der Qualitätskontrolle deutlich. Dies wurde auf Unterschiede in der Philosophie des Qualitätsmanagements zurückgeführt. Als Folge wurden minimale Anforderungen einer Qualitätskontrolle formuliert.

22.2 Qualitätssichernde Maßnahme nach dem Sozialgesetzbuch V:

Qualitätssichernde Maßnahmen sind auch im SGB V eindeutig und unmissverständlich verankert: Nach § 135 Abs. (2). und Abs. (3) sind Empfehlungen abzugeben über *„die notwendige Qualifikation der Ärzte, die apparative Anforderung sowie Anforderung an Maßnahmen der Qualitätssicherung, um eine sachgerechte Anwendung der neuen Methode zu sichern“* sowie *„die erforderlichen Aufzeichnungen über die ärztliche Behandlung“*.

§ 135 Abs. (1) sieht vor: *„Die Leistungserbringer sind zur Sicherung und Weiterentwicklung der Qualität der von ihnen erbrachten Leistungen verpflichtet. Die Leistungen müssen dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse entsprechen und in der fachlich gebotenen Qualität erbracht werden“*. Diese Qualität ist gemäss § 136 Abs. (1) im *„Einzelfall durch Stichproben“* zu überprüfen.

Weiter sind nach § 136 a Abs.(2) die *„Kriterien für die indikationsbezogene Notwendigkeit und Qualität der durchgeführten diagnostischen und therapeutischen Leistungen, insbesondere aufwendiger medizintechnischer Leistungen“* zu bestimmen.

Demgemäss müssen Anwender auch nachweisen, ob sie die technisch-apparative Ausstattung haben, die für die Durchführung einer permanenten Brachytherapie essentielle Voraussetzung ist und wie sie in den einzelnen Kostenanalysen vorgesehen sind. Schließlich müssen weiter aus der CT-Nachplanung bei nicht ausreichender D90 Konsequenzen im Sinne einer „Nachspickung“ ohne erneuten Kostenaufwand („Gewährleistung“) gezogen werden.

22.3 Eigene Erfahrungen:

Bisher mussten im eigenen Patientenkollektiv 2 Patienten nach dem CT-Nachplan ein zweites Mal implantiert werden.

Exemplarisch werden Prostatavolumen, D90 und V100 des intraoperativen Bestrahlungsplans und der CT-Nachplanungen nach den Einzelimplantationen eines Patienten vorgestellt (Abb. 42).

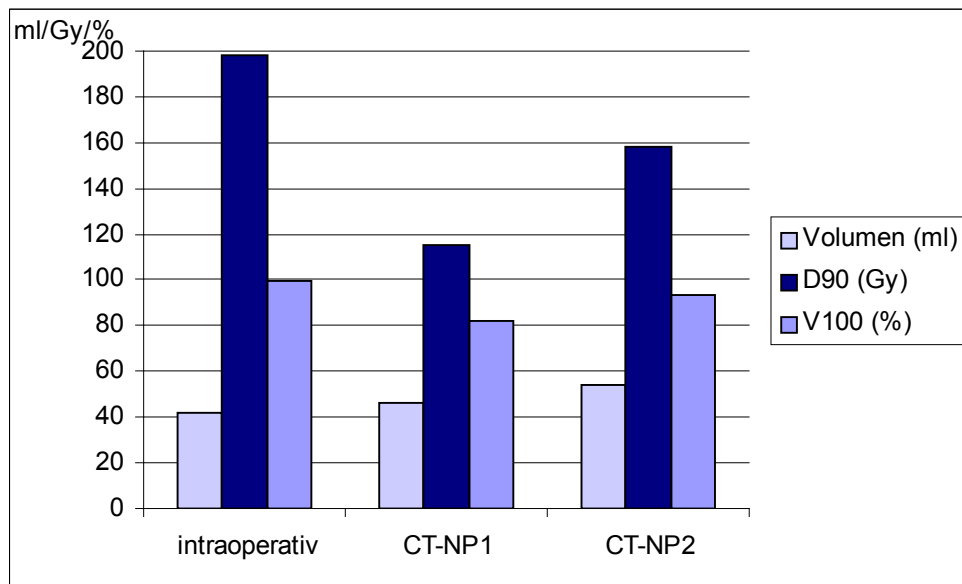


Abb. 42: Prostatavolumen, D90 und V100 des intraoperativen Bestrahlungsplans und der CT-Nachplanungen (CT-NP1, CT-NP2) nach der 1. und 2. Seedimplantation

Die CT-Nachplanungsergebnisse sowie die korrespondierenden TRUS-Implantationskontrolle sind in Abb. 43 und 44 dargestellt. Man erkennt, dass nach der Nachspickung die 145 Gy-Isodose die Prostata umschließend umgibt.

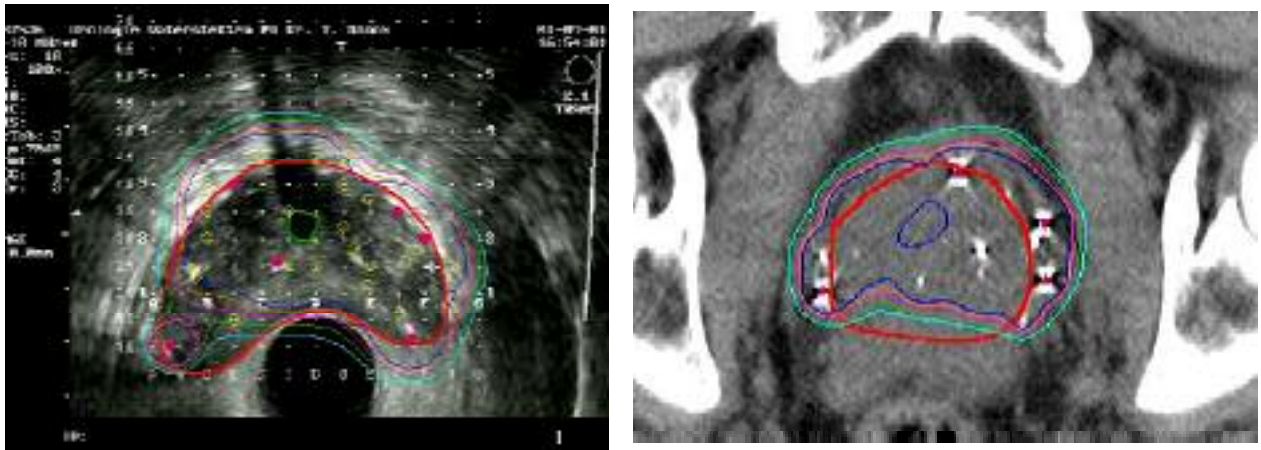


Abb. 44: CT-Nachplanung und korrespondierende TRUS-Implantationskontrolle vor „Nachspickung“

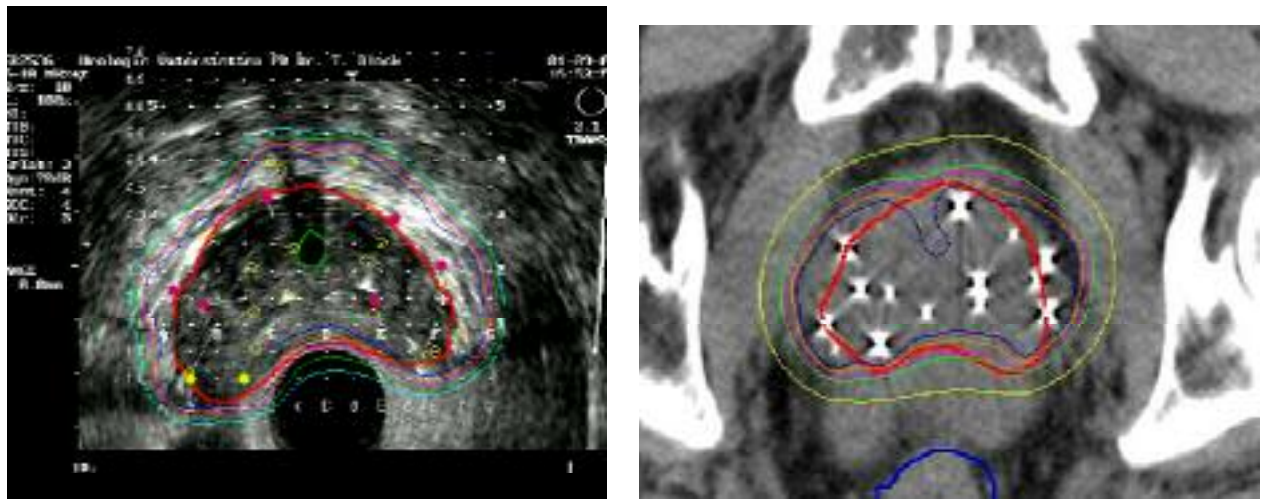


Abb. 45: CT-Nachplanung und korrespondierende TRUS-Implantationskontrolle nach „Nachspickung“

Bei der Nachspickung wurden nach erneuter Bestrahlungsplanung mit 5 Implantationsnadeln weitere 10 Seeds eingebracht. Daraus resultierte eine D90 von 158,3 G und eine V100 >94%.

Cormack et al. (31) berichteten über eine Fehllage der Radioisotope zwischen 0,1 und 1,0 cm (median 0,3 cm). Dies führte zu einem Dosisverlust von 1-13%. Bei Nachimplantationen benötigte man 1-3 (median 2) zusätzliche Nadeln, um 1-10 zusätzliche Quellen zu implantieren.

22.3 Schlußbemerkungen:

Auf Dauer lassen sich demgemäss die berichteten Langzeitergebnisse nur erreichen, wenn sich die durchführenden Institutionen eng an Qualitätskriterien halten. Dieses lässt sich nur unter Beachtung verschiedener Behandlungsstandards (strukturelle und apparativ-technische Voraussetzungen, Indikationsstellung, Qualifikation, Therapiedurchführung, Qualitätssicherung und -kontrolle, Postimplantations-Dosimetrie, Strahlenschutzmaßnahmen, Nachuntersuchungen) zuverlässig erreichen.

Insbesondere sollten zur konsequenten Qualitätskontrolle in Zukunft in zunehmendem Maße Audits gehören. Im Rahmen dieser Audits sind sowohl die Vorplanung, die intraoperative Planung und die Nachplanung zu evaluieren. Der unkontrollierte Einsatz der interstitiellen permanenten Brachytherapie ist zu vermeiden.

Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe Vaterstetten Urologie, Strahlentherapie und Medizinphysik erstellte ein sich an den nationalen und internationalen Empfehlungen der Fachgesellschaften Urologie und Strahlentherapie orientiertes Qualitätsmanagement (19). Dieses definierte Qualitätsmanagement ist die Grundlage einer jeden permanenten Seedimplantation bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom.

Literaturverzeichnis

1. Albertsen P, Hanley J, Gleason D, Barry M: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280:1008–10, 1998
2. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel: Consensus Statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:1037-1041, 1997
3. Andriole G, Kavoussi L., Torrence R: Transrectal ultrasonography in the diagnosis and staging of carcinoma of the prostate. *J Urol* 140:758–760, 1988
4. Ankem M, DeCarvalho V, Harangozo A, Hartanto V, Perrotti M, Han KR, Weichung J, Malka E, White E, Maggio R, Ioffreda R, Goldsmith J, Weiss R: Implications of radioactive seed migration to the lungs after prostate brachytherapy. *Urology* 59:555–559, 2002
5. Aprikian AG: Risk stratification in clinically localized prostate cancer. *Can J Urol* 9(Supp 1):18-20, 2002
6. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T: ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Rad Oncol* 57:315–321, 2000
7. Aus G, Hugosson J, Norlen I: Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 159:460-465, 1995
8. Bacon CG, Giovannucci E, Testa M, Kawachi I: The impact of cancer treatment on quality of life outcomes for patients with localized prostate cancer. *J Urol* 166:1804–1810, 2001
9. Badiozamani KR, Wallner K, Sutlief S: Anticipating prostatic volume changes due to prostate brachytherapy. *Radiat Oncol Investig* 7:360-364, 1999
10. Benoit RM, Naslund MJ, Cohen JK: Complications after prostate brachytherapy in the medicare population. *Urology* 55:91-95, 2000
11. Berges RR, Spiegel T, Senge T: Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler Prostatektomie und Behandlungszufriedenheit in der Langzeitnachsorge. *Urologe A* 42:106-108, 2002
12. Bey P, Carrie C, Beckendorf V: Dose escalation with 3D-CRT in prostate cancer: French study of dose escalation with conformal 3D radiotherapy in prostate cancer: Preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 513–517, 2000
13. Blasko J, Grimm P, Sylvester J, Cavanagh W: The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Rad Oncol* 57: 273–278, 2000
14. Blasko J, Grimm P, Sylvester J, Badiozamani J, Hoak D, Cavanagh W: Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:839–850, 2000

15. Blasko J: Brachytherapy morbidity issues: Urinary retention and health related quality of life impact. Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle, 12.-13. April 2002
16. Blasko JC, Grimm PD, Radge H : Brachytherapy and organ preservation in the management of carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol* 3:240-249, 1993
17. Block T, Maurer U, Czempiel H, Eble MJ: TRUS-Volumetrie in der transperinealen interstitiellen Seedimplantation (TPSI) der Prostata bei Online-Plan sowie unmittelbar nach Implantation und bei CT-Nachplan. *Strahlentherapie und Onkologie*, 178 (Sondernummer 1) V9-7:20, 2002
18. Block T, Maurer U, Czempiel H, Eble MJ: Short and long term toxicity after transperineal permanent seed implantation (TPSI) of 120 patients with low risk prostate cancer and "high activity seeds". *Int J Radiat Oncol Biol Phys* in press, 2002
19. Block T, Maurer U, Eble MJ, Czempiel H: Qualitätsmanagement in der ambulanten Seedimplantation des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. *Prostata aktuell* Ausgabe 09/2001
20. Borirakchanyavat S, Bhargava V, Shinohara K: Systematic sextant biopsies in the prediction of extracapsular extension at radical prostatectomy. *Urology* 50:373-378, 1997
21. Boxer R, Kaufmann J, Goodwin J: Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: 1951-1976. A review of 329 patients. *J Urol* 117:208-213, 1977
22. Brown D, Colonias A, Miller R: Urinary morbidity with modified peripheral loading technique of transperineal 125 I prostate implantation. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 47:353-360, 2000
23. Bucci J, Morris J, Keyes M, Spandinger I, Sidhu S, Morava V: Predictive factors of urinary retention following prostate Brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:91-98, 2002
24. Butzbach D, Waterman F, Dicker M: Can extraprostatic extension be treated by prostate brachytherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45:1196-1199, 2001
25. Catalona WJ, Smith D: 5 year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 152:1837-1842, 1994
26. Catalona W: Expectant management and natural history of localized prostate cancer. *J Urol* 1994, 152:1751-1752, 1994
27. Cha CM, Potters L, Ashley R: Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 45:391-395, 1999
28. Chapple A, Ziebland S, Herxheimer A, McPherson A, Shepperd S, Miller R: Is „watchful waiting“ a real choice for men with prostate cancer? A qualitative study. *BJU Int* 90:257-264, 2002
29. Chen CT, Waterman FM, Valicenti RK, Gomella LG, Strup SE, Dicker A: Dosimetric analysis of urinary morbidity following prostate brachytherapy (125I vs. 103Pd) combined with external beam radiation therapy. *Int J Cancer* 96:83-88, 2001
30. Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GD; De Boer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G: Feasibility study: Watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and /or clinical progression. *J Urol* 167:1664-1669, 2002
31. Cormack RA, Tempany CM, D'Amico AV: Optimizing target coverage by dosimetric feedback during prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1245-1249, 2000

32. Critz FA, Williams WH, Benton JB, Levinson AK, Holladay CT, Holladay DA: Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 163:1085-1089, 2000
33. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB: Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 18:1164-1172, 2000
34. D'Amico A, Chang H, Holupka E: Calculated prostate cancer Volume: The optimal predictor of actual cancer volume and pathologic stage. *Urology* 153: 1543–1548, 1997
35. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280: 969-974, 1998
36. Dattoli M, Wallner K, True L: Prognostic role of serum prostatic acid phosphatase for 103-Pd-based radiation for prostatic carcinoma. *J Urol* 45:853–886, 1999
37. Davis B, Pisansky T, Wilson T, Rothenberg H, Pacelli A, Hillman D, Sargent D, Bostwick D: The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for brachytherapy. *Cancer* 85: 2630–2637, 1999
38. Davis JW, Kuban D, Lynch W, Schellhammer P: Quality of life after treatment for localized prostate cancer: Differences based on treatment modality. *J Urol* 166: 947–952, 2001
39. Desai J, Stock R, Stone N, Iannuzzi C, de Wyngaert J: Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Invest* 6: 135-141, 1998
40. Diefenbach M, Dorsey J, Uzzo R, Hanks G, Greenberg R, Horwitz E, Newton F, Enstrom P: Decision-Making Strategies for patients with localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 20: 55 – 62, 2002
41. Di Muzio N, Mangili P, Longobardi B, Nava L, Losa A, Guazoni G, Villa E: Optimization of prostate brachytherapy. Preliminary results. *Rad Oncol* 60:31, 2001
42. Dobelbower RR, Merick HW, Ahuja RK: I-125 interstitial implant precision high-dose external beam therapy and 5-FU for unresectable adenocarcinoma of pancreas and extrahepatic biliary tree. *Cancer* 58: 2185-2195, 1986
43. Duchesne G: Radiation for prostate cancer. *Lancet Oncol*: 73–81, 2001
44. Egar A, Bostwick D: Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: Perineural invasion lacks significance on multivariate analysis. *Am J Surg Pathol* 21: 1426–1500, 1997
45. Elfrink R, Kolkman-Deurloo IK, v Kleffens H, Rijndres A, Schaeken B, Aalbers T, Dries W, Venselaar J: Quality control of brachytherapy equipment in the Netherlands and Belgium: Current practice and minimum requirements. *Rad Oncol* 62: 95-102, 2002
46. Epstein J, Pearson J: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *J Urol* 58: 843 – 848, 2001
47. Feldman H, Goldstein I, Hatzichristou DG: Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male aging study. *J Urol* 151:54-61, 1994
48. Fiveash JB, Hanks G, Roach M: 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: A multi-institutional review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 47:335–342, 2000
49. Galalae RM, Kovacs G, Schultze J, Loch T, Rzehak P, Wilhelm R, Berterman H, Buschbeck B, Kohr P, Kimmig B.: Long-term outcome after elective irradiation of the pelvic

- lymphatics and local dose escalation using high-dose-rate brachytherapy for locally advanced prostate cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 52:81-90, 2002
50. Gelblum D, Potters L, Ashley R, Waldbau R, Wang XH, Leibel S: Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 59–67, 1999
 51. Gelblum D, Potters L: Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 119-124, 2000
 52. Goffinet DR, Martinez A, Fee WE Jr: 125 I Vicryl suture implants as a surgical adjuvant in cancer of the head and the neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:399-403, 1985
 53. Grimm PD, Blasko MD, Sylvester JE, Meier RM, Cavanagh W: 10-year biochemical (prostate-specific antigen) control of prostate cancer with 125-I brachytherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 51, 31-40, 2001
 54. Grimm P: Implant alone versus combined therapy for intermediate prostate cancer. Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle, 12.-13. April 2002
 55. Grimm PD, Blasko JC, Ragde H: Ultrasound-guided transperineal implantation of iodine-125 and palladium-103 for the treatment of early stage prostate cancer. *New techniques in prostate surgery. Urol Clin North Am* 2:113-125, 1994
 56. Han M, Partin AW, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC: Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 166:416–419, 2001
 57. Han BH, Wallner KE: Dosimetric and radiographic correlates to prostate brachytherapy-related rectal complications. *Int J Cancer (Radiat Oncol Invest)*, 96:372-378, 2001
 58. Han B, Demel K, Wallner K, Ellis W, Young L, Russel K: Patient reported complications after prostate brachytherapy. *J Urol* 161:953–957, 2001
 59. Han M, Partin A, Piantadosi S, Epstein J, Walsh P: Era specific biochemical recurrence-free survival following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 166:416–419, 2001
 60. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH: Survival advantage for prostate cancer patients treated with high-dose three-dimensional conformal radiotherapy. *Cancer J Sci Am* 5:152–158, 1999
 61. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH: Dose selection for prostate cancer patients based on dose comparison and dose response studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:823–832, 2000
 62. Hilaris BS, Whitmore WF, Batata MA: Behavioral patterns of prostate adenocarcinoma following an I-125 implant and pelvic node dissection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2:631, 1977
 63. Hilaris BS, Noris D, Anderson LL: Brachytherapy of ocular melanoma. *Atlas of Brachytherapy* 304-310, 1988
 64. Hilaris BS, Roussi K: Cancer of the pancreas. *Handbook of interstitial brachytherapy*, 251-262, 1975
 65. Hilaris BS, Gomez J, Nori D: Combined surgery, intraoperative brachytherapy, and postoperative external radiation in stage III non-small lung cancer. *Cancer*, 55:1226-1231, 1985

66. Hilaris BS, Martini N. The current state of intraoperative interstitial brachytherapy in lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15: 1347-1354, 1988
67. Hölzel D, Klamert A, Schmidt M: Prostatakarzinom – ICD 185. Zuckschwerdt, München, 361 – 372, 1995
68. Johansson E: Expectant management of early stage prostatic cancers: Swedish experience. *J Urol* 152:1753–1756, 1994
69. Kaasa S: Measurement of quality of life in clinical trials. *Oncology* 49:289–294, 1992
70. Kang S, Chou R, Dodge R, Clough R, Kang HS, Bowen M, Steffey B, Das S, Zhou SM, Whitehurst A, Buckley N, Kim J, Joyner R, Sarmina I, Montana G, Ingram S, Anscher M: Acute urinary toxicity following transperineal prostate brachytherapy using a modified quimby loading method. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:937-945, 2001
71. Kang S, Chou R, Dodge R, Clough R, Kang HS, Hahn C, Whitehurst A, Buckles N, Kim J, Joyner R, Montana G, Ingram S, Anscher M: Gastrointestinal toxicity of transperineal interstitial prostate brachytherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:99–103, 2002
72. Kestin LL, Martinez AA, Stromberg JS: Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 18:2869–2880, 2000
73. Kirschner-Hermanns R, Jakse G: Quality of life following radical prostatectomy. In: Wiegel T, Heicappel R, Miller K, Hinkelbein W. (Hrsg.): *Controversies in Uro-Onocology*. S. 99-105, Karger Verlag, 2002
74. Lange PH: SPIRIT “Surgical Prostatectomy Interstitial Radiation Intervention Trial”. Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle, 12.-13. April 2002
75. Lee W, McQuellon RP, McCullough DL: A prospective analysis of patient-reported quality of life after prostate brachytherapy. *Semin Urol Oncol* 18:147–151, 2000
76. Lee WR, Hall MC, Mc Quellon RP, Case LD, Mc Cullough DL: A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 51:614-623, 2001
77. Leibel SA, Gutin PH, Sneed PK : Interstitial irradiation for the treatment of primary and metastatic brain tumors. *PPO Updates* 3:1–11, 1989
78. Lipsett JA, Cosgrove MD, Green N: Factors influencing prognosis in the radiotherapeutic management of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1:1049–1058, 1976
79. Loch T, Bertermann H, Stöckle M: Technische und anatomische Grundlagen des transrektalen Ultraschalls (TRUS) der Prostata. *Urologe A* 40, 475–483, 2000
80. Locke J, Ellis W, Wallner K, Cavanagh W, Blasko J: Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:712–719, 2002
81. Lu J: Statistical aspects of evaluating treatment and prognostic factors for clinically localized prostate cancer. *Semin Urol Oncol*, 18:83-92, 2000
82. Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS: Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1–T3 adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 55:85–90, 2000
83. Magrini SM, Cellai E, Pertici M: Radical radiotherapy of localised prostate cancer: The relationship between radiation dose and survival. *Cancer Radiother* 2: 351–358, 1998

84. Mallick S, Azzouzi R, Bey P, Cormier L, Moreau JL, Peiffert D, Mangin P: Acute urinary complications after prostate iodine-125 brachytherapy: evaluation and risk factors. *Cancer Radioth* 6:99-105, 2002
85. Mangili P, Longobardi B, Di Muzio N, Nava L, Losa A, Guazoni G: Importance of diagnostic modality in post planning dosimetric analysis of permanent prostate brachytherapy. *Rad Oncol* 32, 2001
86. Marion PR, Van Gellekom MSc, Moerland MA, Kal HB, Battermann JJ: Biologically effective dose for permanent prostate brachytherapy taking into account postimplant edema. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 53:, 422-433, 2002
87. Martini N, Hilaris BS, Nori D (eds): Clinical application of interstitial implantation in carcinoma of the lung. New York, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Brachytherapy 23-27, 1984
88. Maurer U, Block T, Mulhern AD: Optimization of seed implantation with interactive TRUS-online-dosimetry in patients with prostate cancer. *Radiology*, 221 (Supl):178, 2001
89. Maurer U, Eble MJ: The technique of 125-Jod permanent implants. *Front Radiat Ther Oncol* 36: 159-165, 2002
90. Merrick G, Butler W, Galbreath R, Lief J, Adamovich E: Relationship between percent positive biopsies and biochemical outcome after permanent interstitial brachytherapy for clinically organ-confirmed carcinoma of the prostate gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52:664-673, 2002
91. Merrick G, Butler W, Lief J: Five-year biochemical outcome following permanent interstitial brachytherapy for clinical T1-T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:41-48, 2001
92. Merrick G, Butler W, Lief J, Galbreath RW: : Five-year biochemical outcome after prostate brachytherapy for hormone naïve men < or = 62 years of age. clinical T1-T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:41-48, 2001
93. Merrick GS, Butler WM, Dorsey AT, Galbreath RW, Blatt H, Lief JH: Rectal function following prostate brachytherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 48:667-674, 2000
94. Merrick GS, Butler W, Lief J, Dorsey A: Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:121–128, 2000
95. Merrick GS, Wallner K, Butler W, Lief J, Sutlief S: Short-term sexual function after prostate brachytherapy. *Int J Cancer* 96:313–319, 2001
96. Merrick GS, Wallner K, Butler W, Galbreath R, Lief J, Benson M: A comparison of radiation dose to the bulb of the penis in men with and without prostate brachytherapy included erectile dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:597-604, 2001
97. Merrick GS, Butler W, Dorsey A, Lief J, Benson M: Seed fixity in the prostate/periprostatic region following brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46:215–220, 2000
98. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT: Is brachytherapy comparable with radical prostatectomy and external-beam radiation for clinically localized prostate cancer? *Tech Urol* 7:12-19, 2001
99. Miller, K; Weißbach, L. (Herausg.): Leitlinien zur Diagnostik von Prostatakarzinomen. *Urologe A* 38:388 –401, 1999
100. Morton JD, Peschel RE: Iodine-125 implants versus external beam therapy for stages A2, B, and C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 14:1153–1157, 1988

101. Nag S, Bice W, De Wyngaert K, Prestidge B, Stock R, Yu Y: The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy: Postimplant dosimetric analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 46: 221-230, 2000
102. Nag S, Beyer D, Friedland J, Grimm P, Nath R: American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 44: 789-799, 1999
103. Nag S, Ciezki JP, Cormack R, Doggett S, De Wyngaert K, Edmundson GK, Stock RG, Stone NN, Yu Y, Zelefsky MJ: Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: Report of the American brachytherapy society. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 51:1422-1430, 2001
104. Nath R, Meigoom AS, Meli JA: Dosimetry of the transverse axes of 125 I and 192 Ir interstitial brachytherapy sources. *Med Phys*, 17:1032-1040, 1990
105. Nath R, Roberts K, Nag M: Correlation of medical dosimetry quality indicators to the local tumor control in patients with prostate cancer treated with iodine-125 interstitial implants *Med Phys* 25:2293-2307, 1998
106. Neglia WJ, Hussey DH, Johnson DE: Megavoltage radiation therapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2:873-883, 1977
107. O'Leary MP, Baum NH, Blizzard R, Blute ML, Cooper TP, Dineen MK, Fenninger R, Gee WF, Gormley EA, Ignatoff JM, Nachtsheim DA, Painter MR, Thomas R, Wei JT For The Health Policy Survey and Research Committee: 2001 American Urological Association Gallup Survey: Change in physician practice patterns, satisfaction with urology, and treatment of prostate cancer and erectile dysfunction. *J Urol* 168:649-652, 2002
108. Partin A, Mangold L, Lamm D, Walsh P, Epstein J, Pearson J: Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *J Urol* 58:843-848, 2001
109. Peller P, Young D, Marmaduke D, Marsh W, Badalament R: Sextant prostate biopsies: A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer* 75:530-538, 1995
110. Penson DF: Quality of life following prostate cancer treatments. *Curr Urol Rep* 1:71-77, 2000
111. Perez CA, Walz BJ, Zivnuska FR: Irradiation of carcinoma of the prostate localized to the pelvis: Analysis of tumor response and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6: 555-563, 1980
112. Pickett B, Fisch B, Weinberg V, Roach M: Dose to the bulb of the penis is associated with the risk of impotence following radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45 (suppl): 263, 1999
113. Pinkawa M, Maurer U, Mulhern A, Gagel B, Eble MJ, Block T: Wertigkeit der inversen Bestrahlungsplanung mit unterschiedlichen Aktivitäten bei der interstitiellen Brachytherapie des Prostatakarzinoms. *Strahlentherapie und Onkologie*, 177: 67, 2001
114. Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC: External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48: 507-512, 2000
115. Pollack A, Zagars GK, Smith LG: Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 18:3904-3911, 2000

116. Potters L, Torre T, Fearn P, Leibel S, Kattan M: Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1235–1242, 2001
117. Potters L: Permanent prostate brachytherapy: Lessons learned, lessons to learn. *Oncology* 14:2000
118. Pound CR, Christens-Barry OW, Gurganus RT: Digital rectal examination and imaging studies are unnecessary in men with undetectable prostate specific antigen following radical prostatectomy. *J Urol* 162:1337-1340, 1999
119. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC: Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. *Urol Clin North Am* 24:395–406, 1998
120. Ramos C, Caravalhal G, Smith D, Mager D, Catalona, W: Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125 Iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *J Urol* 161,1212–1215, 1999
121. Radge H, Grado G, Nadir B: Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Thirteen years disease-free survival of 769 consecutive prostate cancer patients treated with permanent implants alone. *Arch Esp Urol* 54:739-747, 2001
122. Radge H, Korb L, Elgamal AA, Grado G, Nadir B: Modern prostate brachytherapy. *Cancer* 89: 135–141, 2000
123. Radge H, Blasko J, Grimm P: Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in treatment of clinically localized prostate carcinoma *Cancer* 80:442-453, 1999
124. Roach M, Meehan S, Kroll S, et al. Radiotherapy for high grade clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 156:1719–1723, 1996
125. Robinson JW, Moritz S, Fung TS: Erectile function of men following brachytherapy compared with other treatments for localized prostate carcinoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 48:89-93, 2000
126. Roy JN, Wallner KE, Harrington PJ, Ling CC, Anderson CL: A CT-based evaluation method for permanent implants: Application to prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 26:163-169, 1993
127. Russel K, Caplan R, Lamamore G, Burnison C, Maor M, Taylor M, Zink S, Davis L, Griffin T: Photon versus fast neutron external beam radiotherapy in the treatment of locally advanced prostate cancer: results of a randomized prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 28:47–54, 1993
128. Sánchez-Ortiz R, Broderick G, Wein A, Whittington A, Malkowicz S: Erectile function and quality of life after interstitial radiation therapy for prostate cancer. *Int J Impot Res* 12:18–24, 2000
129. Saw CB, Suntharalingam S. Reference dose rates for single- and double-plane 192 Ir implants. *Med Phys* 15:392-396, 1988
130. Saw CB, Suntharalingham N, Ayyangar K: Dosimetric considerations of stereotactic brain implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:887-891, 1989
131. Shanahan TG, Nanavati PJ, Mueller PW, Maxey RB: A comparison of permanent prostate brachytherapy techniques: Preplan versus hybrid interactive planning with postimplant analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys*, 53:490-496, 2002
132. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Otheguy J, Rabinowitz R: Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 3:250–257, 2002

133. Shipley WU, Nardi GL, Cohen AM: I-125 implant and external beam irradiation in patients with localized pancreatic carcinoma. *Cancer* 45:709-714, 1980
134. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE: Advanced prostate cancer: The results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:3-12, 1995
135. Smathers S, Wallner K, Sprouse J, True H: Temporary PSA rises and repeat prostate biopsies after brachytherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 50:1207-1211, 2001
136. Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK: A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 41:101-108, 1998
137. Stock R, Kao J, Stone N: Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol* 165:436-439, 2001
138. Stone NN, Stock RG: Permanent seed implantation for localized adenocarcinoma of the prostate. *Curr Urol Rep* 3:201-206, 2002-08-17
139. Syed ANN, Puthawala AA, Severance SR: Intraluminal irradiation in the treatment of esophageal cancer. *Endocurie Hypertherm Oncol* 3:105-113, 1987
140. Sylvester J: Seattle 10 Year BRFS 125-I/103-Pd +/- EBRT. Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle, 12.-13. April 2002
141. Tapen E, Blasko J, Grimm P, Radge H, Ray L, Clifford S, Sylvester J, Griffin T: Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:1063-1067, 1998
142. Trapasso JG, deKenion JB, Dorey F: The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen radical prostatectomy. *J Urol* 152:1821-1825, 1994
143. Valicenti R, Lu J, Pilepich M: Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol* 18:2740-2746, 2000
144. Vicini FA, Abner A, Baglan KL, Kestin LL, Martinez AA: Defining a dose-response relationship with radiotherapy for prostate cancer: Is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:1200-1208, 2001
145. Wallner K, Merrick G, True L, Kattan M, Cavanagh W, Simpson C, Bulter W: I-125 versus Pd-103 for low risk prostate cancer: Preliminary urinary functional outcomes from a prospective randomised multicenter trial. *J Brachyther Int* 16:151-155, 2000
146. Wallner KE, Roy J, Harison L: Dosimetry guidelines to minimize urethral and rectal morbidity following transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 32:465-471, 1995
147. Wallner K, Lee H, Wassermann S, Dattoli M: Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with a prior TURP. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:565-569, 1997
148. Wallner K: Postimplant PSA changes: defying common sense. Fifth Annual Advanced Prostate Brachytherapy Conference in Seattle, 12.-13. April 2002
149. Waterman FM; Dicker AP Effect of post implant edema on the rectal dose in prostate brachytherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 45:571-576, 1999

150. Waterman FM, Dicker AP: Impact of postimplant edema on V 100 and D 90 in prostate brachytherapy: Can implant quality be predicted on day 0? *Int J Rad Oncol Biol Phys* 53:610-621, 2002
151. Waterman FM, Dicker AP: Determination of the urethral dose in prostate brachytherapy when the urethra cannot be visualized in the postimplant CT scan. *Med Phys*, 27:448-451, 2000
152. Watson R, Civantos F, Soloway M: Positive surgical margins with radical prostatectomy: detailed pathological analysis and prognosis. *Urology* 48:80–90, 1996
153. Weaver K: The dosimetry of 125 J seed eye plaques. *Med Phys* 13: 78 1986
154. Wie J, Dunn R, Sandler H, McLaughlin M, Montie J, Litwin M, Nyquist L, Sanda M: Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 20:557–566, 2002
155. Willins J, Wallner KE: Time dependent changes in CT-based dosimetry of I-125 prostate brachytherapy. *Radiat Oncol Invest* 6:157-160, 1998
156. Wirth MP, Herrmann T, Alken P, Kovacs G, Müller RP, Hakenberg OW, Ahlemann L, Schalkhäuser: Empfehlungen zur Durchführung der alleinigen, permanenten, interstitiellen Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. *Strahlentherapie und Onkologie* 2:115–119, 2002
157. Yasno Y, Takayuki N: HDR interstitial brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer : Treatment description and preliminary results of a phase I/II clinical trial. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 48:675-681, 2000
158. Zelefsky M, Hollistre T, Raben A, Matthews S, Wallner K: Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:81261–81267, 2000
159. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41: 491–500, 1998
160. Zelefsky MJ, Whitmore WF: Long-term results of retropubic permanent 125iodine implantation of the prostate for clinically localized prostatic cancer. *J Urol* 158: 23–29, 1997
161. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA: High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 166:876-881, 2001
162. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML: Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower prostate cancer. *J Urol* 152:1850 – 1857, 1994