

Urologische Gemeinschaftspraxis Dres. Henkel + Kahmann

F. Kahmann, Th. Henkel

LDR-Brachytherapie mit Seeds - eine interdisziplinäre Therapiealternative zur radikalen Prostatektomie

Low Dose Brachytherapy with Seeds - an Interdisciplinary Alternative to Radical Prostatectomy

Zusammenfassung

Das Prostatakarzinom ist neben dem Bronchialkarzinom der häufigste Tumor des Mannes in der westlichen Welt. Durch verbesserte Früherkennungsmaßnahmen insbesondere durch die Einführung des PSA (prostata-spezifisches Antigen) Anfang der 90er Jahre wird das Prostatakarzinom vermehrt in sehr frühen Stadien erkannt. Die Anteil der frühen Stadien ist in den USA von ca. 30% vor Einführung des PSA auf über 60% angestiegen, seit dort in grossem Ausmass PSA-Screening durchgeführt wird. Damit einhergehend wird der Tumor in zunehmendem Masse bei jüngeren Patienten gefunden als noch vor 10 Jahren. Die Ansprüche der Patienten sind nicht zuletzt durch das jüngere Alter bedingt- insbesondere bezüglich der postoperativen Inkontinenz und Impotenz gestiegen. Der Goldstandard der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist derzeit die radikale Prostatektomie, d.h. die komplette Entfernung der Prostata inklusive der Samenblasen. Durch verbesserte Operationstechniken konnte die Nebenwirkungsrate dieser Operation gesenkt werden, dennoch scheuen viele Patienten den grossen Eingriff aus Angst vor den Nebenwirkungen. Ausgehend von den USA erlebt die low dose (LDR)-Brachytherapie des lokal begrenzten

Prostatakarzinoms eine Renaissance. Allein 1999 wurden in den USA über 40 000 Patienten mit dieser Methode erfolgreich behandelt. 10-Jahres-Ergebnisse zeigen vergleichbare Resultate zu vielen Studien über die radikale Prostatektomie und bessere Ergebnisse als mit der externen Bestrahlung. Die Nebenwirkungsrate ist jedoch deutlich geringer als bei den beiden anderen Therapieverfahren. Auch in Deutschland und Westeuropa wird zunehmend die Brachytherapie mit Seeds eingesetzt. Im Gegensatz zu den USA, wo dieser Eingriff überwiegend ambulant durchgeführt wird, werden in Europa die Eingriffe fast ausschliesslich stationär operiert. Nur wenige Zentren führen derzeit die ambulante Therapie durch, erste Ergebnisse zeigen jedoch, dass dies komplikationssarm und mit guter Qualität durchgeführt werden kann.

Summary

Prostate cancer is together with the carcinoma of the lung the most common cancer in the western world. Better screening methods especially the introduction of PSA (prostate specific antigen) in the beginning of the 90's has increased the early detection rate. In the United States only 30% of prostate tumors were in their early stages before the introduction of PSA-screening as

compared to > 60% nowadays. The early detection also increased the rate of younger men amongst these patients. Patient demands have increased with respect to incontinence and impotence especially amongst those young patients. Radical prostatectomy still is the gold standard for therapy of localized prostate cancer. Better operating techniques have decreased the side effect rate of this operation but many patients still do not undergo this operation because they fear these side effects. Originating from the USA the low dose rate brachytherapy (LDR) using permanent seeds had a renaissance in recent years. In 1999 alone more than 40 000 patients were successfully operated using this technique. 10 year data published in 1998 showed similar results as compared to a multitude of radical prostatectomy studies and superior results to most of the published external beam studies with significantly less side effects. In Germany and western Europe more and more centers start with LDR-brachytherapy. In contrary to the U.S. where brachytherapy is mostly performed as an outpatient procedure, nearly all European centers do only inpatient brachytherapy. Only very few centers perform outpatient procedures; the first results are very encouraging showing few complications and a very high standard of quality of the treatment.

Einleitung

Das Prostatakarzinom stellt neben dem Bronchialkarzinom die häufigste Krebserkrankung des Mannes in Westeuropa dar. Allein für das Jahr 1999 schätzten die europäischen Gesundheitsbehörden ein Aufkommen von mindestens 280 000 Neuerkrankungen. Mehr als 100 000 dieser Erkrankten haben ein auf die Prostata beschränktes Tumorwachstum und

sind damit kurativ behandelbar. Der „Gold-Standard“ zur Behandlung dieser Tumorentität ist derzeit in Europa die radikale Prostatektomie. Seit Beginn der neunziger Jahre erlebt die Brachytherapie der Prostata mit Seeds ausgehend von den USA eine Renaissance. Schon in den späten siebziger und frühen achtziger Jahren wurde die Brachytherapie der Prostata stark propagiert. Unter der Prämisse, eine möglichst hohe Dosis im

Zielorgan unter maximaler Schonung der Risikoorgane zu erhalten, erschien die interstitielle Bestrahlung mit Seeds eine optimale Lösung. Langzeituntersuchungen mit der retropubischen Freihandimplantation zeigten jedoch schlechte Ergebnisse. Dies war zum einen durch die schlechtere Patientenauswahl bei fehlenden prognostischen Parametern wie z.B. das PSA aber auch wegen der unzureichenden Durchführung der Therapie

Korrespondenzadresse: Dr. med. Frank Kahmann, Dr. med. Thomas Henkel, Urologische Gemeinschaftspraxis, Britzer Damm 63, 12347 Berlin

bedingt. Damals wurde die offene retro-pubische Implantation ohne vorausgegangene computerisierte Dosimetrieplanung durchgeführt. Diese Technik ergab nur sehr unzureichende Seedsverteilungen und damit schlechte Dosisverteilungen in der Prostata. *Heutzutage* stehen den Therapeuten bessere diagnostische Möglichkeiten offen, um die Wahrscheinlichkeit von extraprostatischem Wachstum abzuschätzen. Auch die Durchführung der Therapie hat sich grundlegend geändert: moderne Computersysteme erlauben eine schnelle und genaue präoperative Dosisplanung, die transperineale templategesteuerte Ablage der Seeds ermöglicht sehr präzise Positionierung der radioaktiven Körper und die CT gestützte Nachplanung der Therapie kann die Qualität der Therapie frühzeitig anzeigen. Dadurch können heute gute Langzeitergebnisse erzielt werden (1, 4, 9, 16, 21, 32).

Indikationsstellung für die interstitielle LDR-Brachytherapie

Die *typische Indikation* für die Durchführung der interstitiellen LDR-Brachytherapie stellt das *lokal begrenzte Prostatakarzinom* dar. Die LDR-Brachytherapie mit Seeds steht somit in direkter Konkurrenz zur radikalen Prostatektomie. Durch die *Amerikanische Brachytherapiegesellschaft (ABS)* wurden *Leitlinien zur Patientenselektion und Durchführung der Therapie* festgelegt (Tab. 1): Patienten werden in *niedriges und hohes Risiko* eingeteilt. Aufgrund dieser Aufteilung wird ein differenziertes Therapievorgehen empfohlen. Patienten mit *niedrigem Risiko der extrakapsulären Tumorprogression* werden mit *Brachytherapie als Monotherapie* behandelt, Patienten, die aufgrund ihrer Befundkonstellation zur Diagnosestellung ein *hohes Risiko für extrakapsuläres Tumorstadium* haben sollten der *Kombinationstherapie*, der Tele- und Brachytherapie, zugeführt werden (Abb. 1). Hierbei wird die Seedsimplantation mit einer reduzierten Dosis durchgeführt. Bei Benutzung von Jod-125 (I-125) Seeds wird hierzu die Dosis von 145 Gy (nach TG 43), die zur Monotherapie benötigt wird, auf 100-110 Gy reduziert. Werden Palladium-103 (PD-103) Seeds eingesetzt sind die geplanten Dosen 115 Gy (Monotherapie) bzw. 90 Gy (Kombinationstherapie).

Für alle Seedspatienten sollte eine mini-

male Lebenserwartung von 5 Jahren gegeben sein, im CT und Knochenszintigramm sollte ein metastasieren des Tumorstadium ausgeschlossen werden. Die folgende Tabelle listet die Indikationsstellung (gemäß den Leitlinien der ABS) zur Durchführung der Brachytherapie als Monotherapie bzw. Kombinationstherapie mit externer Bestrahlung auf.

Um in die *Gruppe des höheren Risikos* eingestuft zu werden, muss *nur einer der angegebenen Parameter* vorhanden sein. Die ABS konnte *keine Empfehlung für Patienten mit Gleason Scores von 7 und PSA zwischen 10 und 20 ng/ml* geben, für diese Patienten muss eine Einzelfallentscheidung getroffen werden unter Abwägung der zusätzlichen Risiken und der persönlichen Einstellung des Patienten.

Relative Kontraindikation für die Seedtherapie ist eine vorausgegangene TURP, da das Risiko postoperativ *inkontinent* zu werden auf ein Vielfaches ansteigt. Hohe IPSS (international prostate symp-

tom score) Werte führen zu einem deutlich erhöhten Risiko für postoperative Miktionsprobleme und Harnverhalte.

Perineurale Invasion in der Biopsie geht mit einem ca. 50%igen Risiko der Kapselpenetration des Tumors einher. Patienten mit einer solchen Histologie sollten einer Kombinationstherapie zugeführt werden. Tumoren mit *multifokaler Ausprägung* mit Tumornachweis in mehr als 4 Biopsien und bilateral positive Stanzeln haben ebenfalls ein stark erhöhtes Risiko für extrakapsuläres Wachstum. Auch diese Patienten zeigen bessere Resultate, wenn sie mit der Kombinationstherapie behandelt werden.

In Europa bestehen keine detaillierten Leitlinien, die die Indikationsstellung so klar darlegen. Dementsprechend haben die verschiedenen Zentren, die die Brachytherapie mit Seeds anwenden sehr verschiedene Indikationsspektren. Einige Zentren haben *PSA Obergrenzen für die Monotherapie* von bis zu 50 ng/ml, andere lehnen schon bei PSA Werten über 10

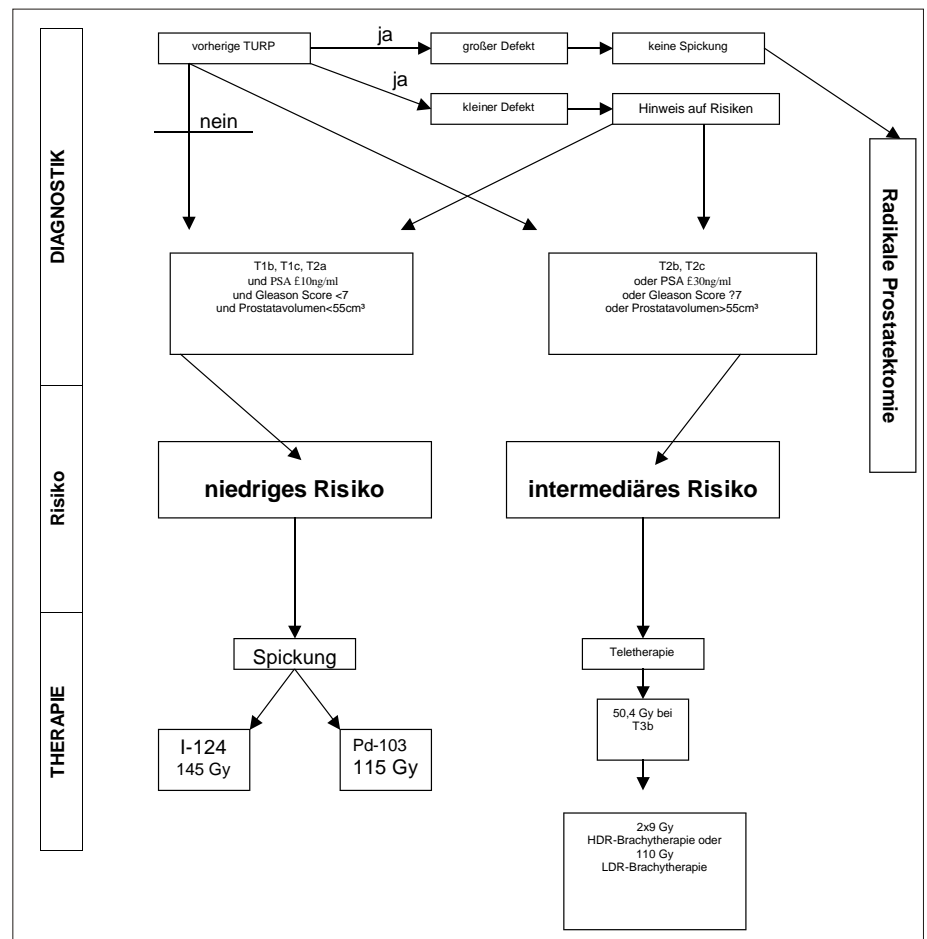


Abb. 1. Therapieschema beim lokalisierten Prostatakarzinom

Tab. 1. Indikation zu einer alleinigen Brachytherapie oder einer kombinierten externen und interstitiellen Therapie des organbegrenzten Prostatakarzinoms – Empfehlungen der American Brachytherapy Society.

Parameter	Monotherapie	Kombinationstherapie	Keine Empfehlung
PSA	< 10 ng/ml	> 20 ng/ml	10 – 20 ng/ml
Gleason Score	? 6	? 8	7
Prostata volumen	< 60 ccm	< 60 ccm	
Klinisches Stadium	? cT2a	cT2b	

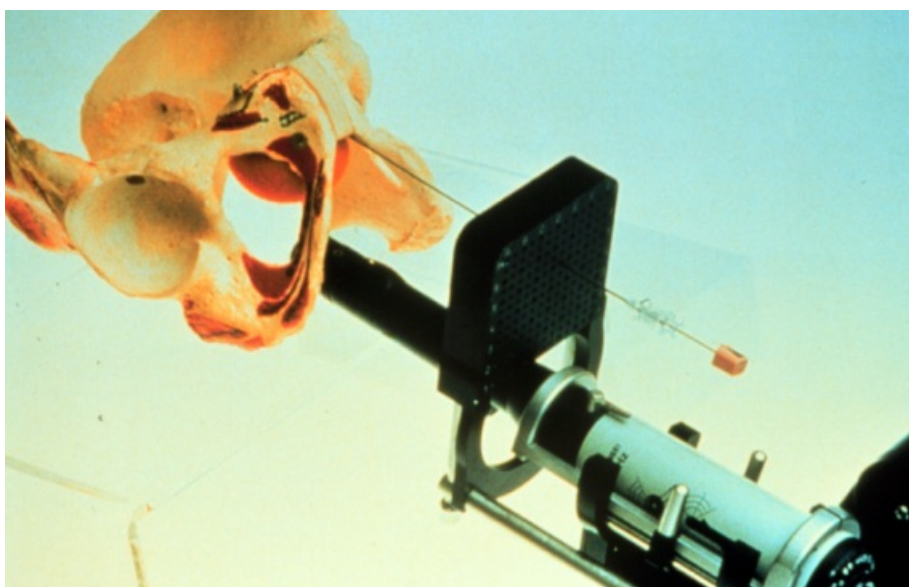
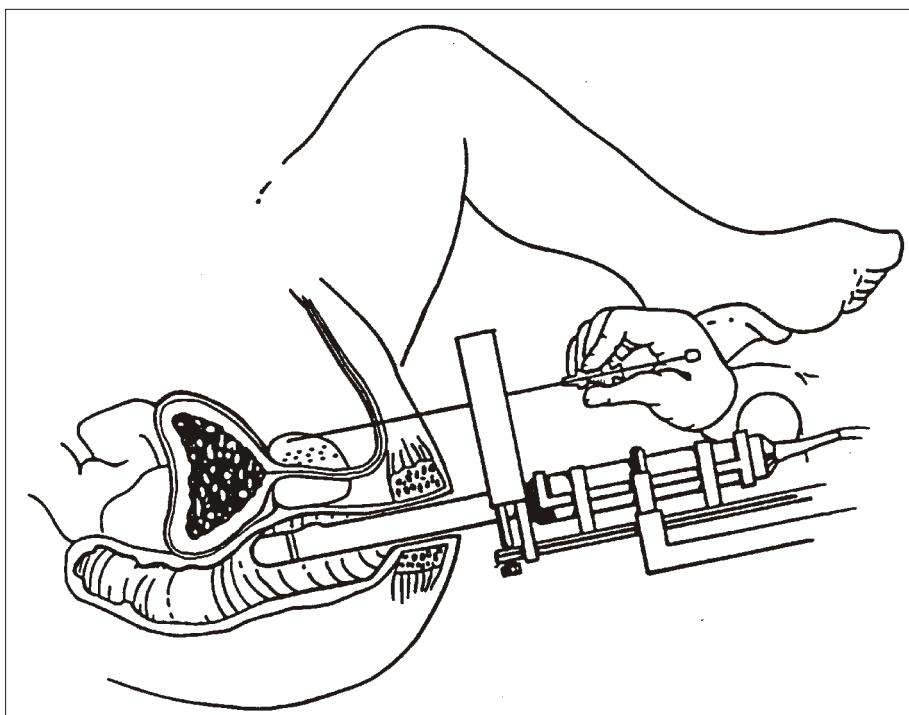


Abb.2a, 2b. Applikation der interstitiellen Seeds unter Ultraschallkontrolle.

ng/ml jegliche Form der Brachytherapie ab.

In unserem Zentrum in Berlin haben wir um den Graubereich zwischen PSA 10 und 20 sowie bei Gleason 7 zu eliminieren- die Grenze zur Durchführung der Monotherapie bei PSA 15 ng/ml und Gleason bis einschliesslich 7 gesetzt. (2, 3, 13, 16, 18, 22, 31)

Methodik der interstitiellen Brachytherapie mit Permanentseeds

Die meisten Zentren führen 3-4 Wochen vor der Implantation der Seeds eine Dosis-Vorplanung durch. Bei dieser Planung wird mittels eines transrektalen

Ultraschalls (TRUS) die Prostata in 5 mm Schichten planimetrisch vermessen. Diese planimetrischen Bilder werden entweder direkt vom Ultraschall in den Berechnungscomputer eingegeben oder über einen Digitizer eingelesen. Der Computer rekonstruiert die 3-dimensionale Struktur der Prostata und der Risikoorgane. Die genaue Anzahl, Stärke und Lage der Seeds wird danach berechnet und ein Operationsplan zur Seedsimplantation erstellt.

Am Operationstag muss der Patient wieder in die exakt gleiche Position gebracht werden wie bei der Voruntersuchung. Dies stellt einen Ungenauigkeitsfaktor der Therapie dar. Um diese Ungenauigkeit zu eliminieren, gehen mehr und mehr

Zentren dazu über, diese Planung intraoperativ zu wiederholen. Dadurch wird maximale Übereinstimmung der Planung mit der Implantation der Seeds erreicht.

Der Patient wird in Steinschnittlage gelagert, meistens wird zuvor eine Spinalanästhesie gesetzt. Zentren, die die Therapie ambulant durchführen, führen die Operation überwiegend in Allgemeinnarkose durch. Ein Katheter wird eingeführt und die Blase mit Kontrastmittel gefüllt. Nach Abwaschen und sterilen Abdecken wird die TRUS-Sonde eingeführt. Danach wird die Ultraschallsonde in die Schritteinheit eingelegt und die Punktionsmatrix (Template) aufgesetzt. Nachdem die Prostata optimal eingestellt ist, werden 2 oder 3 Fixationsnadeln in die Prostata eingebracht, um Dislokationen der Prostata beim Eindringen der Implantationsnadeln zu minimieren.

Die Punktionsnadeln werden gemäss der vorberechneten Dosimetrie eingebracht. Die Dosimetrie definiert hierbei sowohl die Position der Nadel im Template als auch die Eindringtiefe der Nadel in der Prostata und die Anzahl der Seeds, die sich jeweils in der Nadel befinden. Mittels Ultraschall wird die Position der Nadel in der Prostata kontrolliert, die Eindringtiefe der Nadel wird mittels Ultraschall und Fluoroskopie überprüft. Durch Zurückziehen der Nadel werden dann die Seeds in der Prostata abgelegt. Einige Zentren führen nach jeder Implantation routinemässig eine Urethrocystoskopie durch. Dadurch können etwaige Blutkoagel aus der Blase entfernt werden. Weiterhin wird kontrolliert, ob Seeds in die Blase oder in die Harnröhre abgelegt wurden, welche dann entfernt werden. Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass dies nur sehr selten der Fall ist. Durch optimierte Kontrolle der Seedsablage mit Ultraschall und Durchleuchtung bei kontrastierter Blase konnte die Ablage von Seeds in die Blase fast vollständig verhindert werden (Abb.3).

Die Implantation wird in den meisten Zentren in enger Zusammenarbeit von Urologie, Strahlentherapie und Strahlenphysik durchgeführt. Dabei stellt der Urologe die Operationsindikation und führt die Vermessung der Prostata durch. Die Dosimetrieplanung der Therapie führt der Strahlentherapeut durch. Anhand dieses Plans werden dann vom Physiker die Nadeln mit den Seeds beladen. Gemeinsam wird dann die Operation durchgeführt, wobei meistens der Urologe die Nadeln implantiert während der Strahlentherapeut die genaue Position der Seeds anhand des Dosisplans ausruft und überwacht. Der Physiker ist für die Einhaltung der Strahlenschutzvorschriften zuständig.

Innerhalb der ersten 4 Wochen nach der Implantation der Seeds wird eine Nachplanung als Qualitätskontrolle der

Implantation durchgeführt. Hierzu wird ein Dünnschnitt-CT durchgeführt, in den Berechnungscomputer eingelesen, die Lage der Seeds in der Prostata ermittelt und die erreichte Dosis in der Prostata berechnet. Diese Berechnungen führt der Strahlentherapeut durch.

Die Nachsorge der Patienten wird zum grössten Teil vom Urologen durchgeführt, diese beinhaltet regelmässige PSA-Kontrollen und digital rektale Untersuchungen. Prostatabiopsien sollten nicht vor 12 Monaten nach der Implantation durchgeführt werden und sind vom Pathologen sehr schwer zu beurteilen. Positive oder indifferente Biopsieergebnisse sollten nach weiteren 12 Monaten überprüft werden.

Die erste PSA-Kontrolle sollte nicht vor 3 Monaten erfolgen, der PSA-Nadir wird normalerweise nach 12-18 Monaten erreicht. Die Kriterien der biochemischen Kontrolle werden von den verschiedenen Autoren sehr unterschiedlich festgelegt. Die meisten Zentren verlangen einen Nadir von 0,5 ng/ml, einige andere 1,0 ng/ml. Andere wiederum fordern gemäss der ASTRO-Definition 3 aufeinanderfolgende ansteigende PSA-Werte als Kriterium des biochemischen Progresses. (11, 15, 18, 21, 22, 26, 32, 33, 36).

Kriterien der dosimetrischen Vorplanung der Therapie

Bei allen Patienten sollte eine dosimetrische Vorplanung berechnet werden. Diese Vorplanung wird von den meisten Zentren 3-4 Wochen vor der Implantation durchgeführt. Dies hat zu einem grossen Teil logistische Gründe. Einige wenige Zentren führen auch eine intraoperative Planung durch, dabei wird die Berechnung der Dosimetrie erst ausgeführt nachdem der Patient bereits auf dem OP-Tisch gelagert und narkotisiert ist und die Fixationsnadeln in Position sind. Dies hat den grossen Vorteil, dass nicht versucht werden muss, die Position, die der Patient bei der Vorplanung eingenommen hatte zu rekonstruieren. Diese Rekonstruktion geht mit einem Zeitaufwand von ca. 15-20 Minuten einher und stellt eine nicht unerhebliche Fehlerquelle für die Therapie dar. Die intraoperative Planung benötigt mit ca. 20 bis 30 Minuten etwas länger als die Rekonstruktion der vorgeplanten Lage, die Übereinstimmung der Planung mit der Implantationssituation macht die Ablage der Seeds wesentlich genauer.

Implantationen, die vor 1990 durchgeführt wurden, wurden üblicherweise mittels Nomogrammen berechnet. Die damals gebräuchliche uniforme Beladungstechnik hat jedoch zu inhomogenen Verteilungen innerhalb der Prostata mit sehr hohen Dosen in zentralen und periurethralen Arealen geführt. Durch verbesserte TRUS-Technik und die Einführung

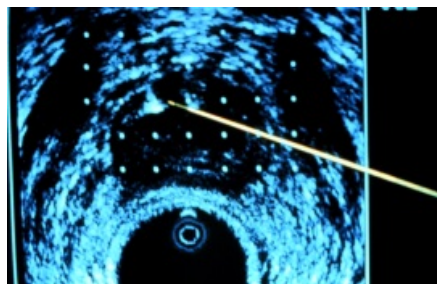


Abb.3. Intraoperatives Ultraschallbild mit Doppelreflex der Punktionsnadel, d.h. die Nadel befindet sich genau in der eingestellten Ultraschallebene

von Planungscomputern wurde von vielen Zentren auf eine periphere Mehrbeladung der Prostata umgestellt (Abb.3). Hierdurch kann die Harnröhrendosis reduziert werden, bei ausreichend hoher Dosis in der Peripherie. Der schnelle Dosisabfall von Jod-125 und Pd-103 Seeds im Gewebe ermöglicht eine sehr gute Schonung der Risikoorgane wie z.B. des Rektums.

Dosis für Jod-125 Seeds

1995 wurde durch die amerikanische Task-Group 43 (TG 43) der Berechnungsalgorithmus für Jod-125 Seeds verändert. Dadurch reduzierte sich die Verschreibungsdosis von vormals 160 Gy auf 144 Gy. Dabei ist zu beachten, dass sich zwar die Art der Berechnung der Dosis und damit der Wert in Gy, nicht jedoch die eigentlich implantierte Aktivität geändert hat. Die Dosisberechnung von Pd-103 hat sich durch TG 43 nicht wesentlich geändert. Die nachfolgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über die eingesetzten Dosen zur Brachytherapie mit I-125 und Pd-103:

Seit 1986 ist mit Pd-103 ein weiteres Isotop neben dem Jod-125 auf dem Markt. Pd-103 emittiert Photonen niedrigerer Energie als Jod-125 was zu einem steileren Dosisabfall im Gewebe führt. Deshalb ist die geometrische Anordnung der Seeds in der Prostata kritischer. In theoretischen radiobiologischen Berechnungen wurde von Ling et al. die Effektivität von Jod und Palladium verglichen. Es wurde postuliert, dass schnell wachsende Tumoren effektiver mit Pd-103 behandelt werden und die langsam proliferierenden Tumore mehr von einer Therapie mit I-125 profitieren. Aufgrund dieser Berechnungen wurde in einigen Zentren die Therapie von Tumoren mit höheren Gleason-Werten (über 7) nur mit

Palladium Seeds durchgeführt. Vergleichende Studien in den letzten Jahren haben zumindest über einen Zeitraum von 5 Jahren keine klinischen Unterschiede aufzeigen können. Die ABS gibt derzeit keine Empfehlung über den Einsatz der verschiedenen Isotope in ihren Leitlinien. (20, 22, 25, 28, 29, 30, 34, 35)

Postoperative Qualitätskontrolle

Jeder Patient sollte postoperativ mittels einer CT oder NMR eine postoperative Dosimetrie erhalten. Nur so kann die tatsächliche dem Patienten applizierte Dosis bestimmt werden. Diese postoperative Qualitätskontrolle stellt einen wichtigen Überprüfungs faktor für den einzelnen Patienten dar, ist aber auch für das Ärzteteam sehr wichtig, um die initiale Lernkurve zu durchlaufen und um sich später selbst zu kontrollieren. Die vor kurzem veröffentlichten Leitlinien der ABS zur postoperativen Qualitätskontrolle schreibt die Durchführung der Dosimetrie zwingend vor. Früher wurde die Dosimetrie anhand von Röntgenfilmen ap und seitlich durchgeführt. Mit diesen Aufnahmen konnte zwar die Seedsanzahl sehr genau kontrolliert werden, die 3-dimensionale Rekonstruktion der Seedslage ist jedoch sehr kompliziert. Weiterhin werden die anatomischen Strukturen wie Prostata, Blase und Rektum nicht dargestellt. Dosis-Volumen-Histogramme können nur insuffizient erstellt werden. Heutzutage werden hauptsächlich CT und NMR zur Bildgebung benutzt. Die CT- oder NMR Bilder werden entweder direkt in den Planungscomputer eingelesen oder über einen Digitizer digitalisiert. Beide bildgebenden Verfahren haben ihre Vor- und Nachteile. Während im CT die Seeds sehr gut zu erkennen sind, kann man die Prostatagrenze nur sehr schlecht definieren. Benutzt man NMR als bildgebendes Verfahren ist es genau umgedreht gute Darstellung der Prostatagrenze bei nur unzulänglicher Darstellung der Seedslage in der Prostata. Einige Zentren führen eine „image fusion“ durch, d.h. die Überlagerung der Bilder, um die Vorteile der beiden Verfahren zu kombinieren. Vergleiche zwischen CT Bildern und TRUS Darstellungen der gleichen Prostata zeigten bis zu 30% Grössenunterschiede in der Darstellung der Prostata, bedingt durch die sehr unscharfe Darstellung der Prostata im CT. Dies führt zu einem nicht unerheblichen Fehler in der

Tab. 2. Dosis der interstitiellen Brachytherapie des Prostatakarzinoms

Radionuklid	Monotherapiepedosis (Gy)	Kombinationstherapiepedosis (Gy)*
Jod-125 (vor TG 43)	160	110 – 120
Jod-125 (nach TG 43)	144	100 – 110
Pd-103	115 – 120	80 – 90

*jeweils mit 40 – 50 Gy externer Bestrahlung (EBRT)

Tab. 3. Dosiswerte, die bei der postoperativen dosimetrischen Kontrolle für die verschiedenen Parameter erzielt werden sollten

	D 100	D 90	V 100
I-125 Monotherapie	> 100 Gy	> 144 Gy	> 80%
I-125 Kombination	> 80 Gy	> 100 Gy	> 80%
Pd-103 Monotherapie	> 90 Gy	> 115 Gy	> 80%
Pd-103 Kombination	> 70 Gy	> 90 Gy	> 80%

Dosimetrie. Auch das „*timing*“ der *Dosimetriekontrolle* ist kritisch: führt man die postoperative Kontrolle zu früh durch, ist die Prostata noch zu sehr durch Hämatoome oder Ödeme geschwollen und die berechnete Dosis ist ca. 10% zu niedrig. Reihenuntersuchungen nach Seedsimplantationen haben gezeigt, dass die optimale Zeitspanne nach der Implantation für Jod-125 ca. 3-5 Wochen und für Pd-103 2-3 Wochen ist. Dennoch führen viele Zentren die postoperative Dosimetrie aus logistischen Gründen am 1. postoperativen Tag durch.

Folgende Parameter sollten bei einer postoperativen Dosimetrie überprüft werden:

D 100: die Dosis, die 100% des Prostatavolumens bedeckt, diese wird auch die „minimal peripheral dose“ oder auch Minimaldosis der Prostata genannt.

D 90: Dosis, die 90% des Prostatavolumens bedeckt.

V 100: Der Volumenanteil der Prostata, der mit 100% der Verschreibungsdosis bedeckt ist.

Weitere Parameter, die bei der Dokumentation der postoperativen Qualitätskontrolle angegeben werden sollten sind D 80, V 80, V 90, V 150 und V 200. Die 50%, 80%, 90%, 100%, 150% und 200% Isodosenlinien sollen aufgezeigt werden. (18, 19, 21, 23, 24, 27, 32, 33, 34, 36)

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt die gewünschten *Dosiswerte, die bei der postoperativen dosimetrischen Kontrolle für die verschiedenen Parameter erzielt werden sollten:*

Die *D 90* stellt als einziger dieser Parameter einen statistisch nachgewiesenen prädiktiven Faktor für die biochemische Tumorkontrolle dar. Ein „cut off point“ konnte bei 140 Gy berechnet werden. Patienten die eine D 90 Dosis von < 140 Gy erhielten, waren nach 6 Jahren in 68% ohne biochemischen Progress im Vergleich zu 92% ohne biochemischen Progress bei Patienten mit D 90 > 140 Gy (p = 0,02).

Wallner fand Zusammenhänge zwischen dosimetrischen Berechnungen und der Nebenwirkungsrate der Therapie. So wurde bei Patienten mit RTOG Grad 0-1 Nebenwirkungen des Harntraktes durchschnittlich 10 mm der prostatichen Harnröhre mit > 400 Gy bestrahlt im Vergleich zu 20 mm bei Patienten mit RTOG Grad

2-3 Nebenwirkungen. Ähnliche Zusammenhänge konnten am Rektum nachgewiesen werden. RTOG Grad 1-2 Nebenwirkungen bei Bestrahlungen von durchschnittlich 17 mm² mit mehr als 100 Gy. Die Patienten blieben ohne rektalen Nebenwirkungen solange durchschnittlich weniger als 11 mm² des Rektums mit 100 Gy bestrahlt wurden.

Resultate der Seedimplantation bei organbegrenztem Prostatakarzinom

1998 konnten von der Gruppe um *Blasko, Grimm und Radge* aus *Seattle* erste 10-Jahresergebnisse über die LDR-Brachytherapie mit Jod-125 Seeds als Monotherapie oder in Kombination mit externer Bestrahlung berichtet werden. 152 Patienten mit T1 bis T3 Tumoren der Prostata wurden zwischen 1/87 und 6/88 mit der Brachytherapie behandelt.

98 Patienten wurden in die Gruppe mit niedrigem Risiko eingestuft und der Monotherapie mit Jod-125 zugeführt (Gruppe 1). Die anderen 54 Patienten hatten ein erhöhtes Tumorrisiko und wurden mit der Kombinationstherapie aus 90 Gy interstitieller Brachytherapie und 45 Gy externer Bestrahlung behandelt (Gruppe 2).

Die durchschnittlichen präoperativen Parameter waren PSA von 11 ng/ml, T2 Tumoren und Gleason von 5. Mittleres Follow up betrug 119 Monate.

Das Gesamtüberleben betrug 65% nach 10 Jahren. Nur 2% der Patienten sind am Tumorleiden verstorben, das karzinomspezifische Überleben betrug somit 98%. Nach 10 Jahren waren 64% der Patienten frei von biochemischen Progress, der Durchschnitts-PSA wurde mit 0,18 ng/ml angegeben. Nach 10 Jahren gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Gruppe 1 und 2, wobei in Gruppe 2 die Patienten ein signifikant höheres Risiko bezüglich der Ausgangswerte des Tumors hatten.

Die Gruppe aus *Seattle* zog die Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse vergleichbar sind mit vielen Studien über die radikale Prostatektomie und bessere Ergebnisse als mit der externen Bestrahlung aufgezeigt werden konnten.

Die Gruppe um *Patrick Walsh* aus *Baltimore* veröffentlichte 1998 einen retrospektiven Vergleich zwischen Patienten einer Brachytherapie-Behandlungsserie von *Radge* et al. aus *Seattle* und einer

Gruppe mit einer radikalen Prostatektomie behandelter Patienten aus der Klinik in *Baltimore*. Es wurde ein einfaches retrospektives Matching der Daten durchgeführt.

Die Patientendaten von *Radge* wurden einer 1997 veröffentlichten Studie entnommen. Dort wurde über ein 7-Jahresüberleben von 79% berichtet. Demgegenüber berichtete die Gruppe aus *Baltimore* über ein 7-Jahresüberleben von 97%. Als Parameter für den biochemischen Progress wurde 0,5 ng/ml für die Brachytherapie und 0,2 ng/ml für die Radikaloperation festgelegt.

Die Gruppe aus *Baltimore* hat wegen dieser Ergebnisse zu mehr *Vorsicht beim Einsatz der Brachytherapie* gemahnt.

Eine vergleichbare retrospektive Studie wurde von der Gruppe um *Catalona* aus *St. Louis* 1999 veröffentlicht. Bei dieser Untersuchung handelte es sich um ein 5-fach Matching der gleichen Patientengruppe von *Radge* mit einem Patientenkollektiv aus *St. Louis*.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen aus *Baltimore* gab es zwischen den beiden Gruppen diesmal *keinen signifikanten Unterschied*, die Patienten, die radikal operiert wurden zeigten eine 7-Jahres-Überlebensrate von 84% im Vergleich zu den 79% der Gruppe Patienten aus *Seattle*. Kriterien des biochemischen Progresses war wiederum 0,5 ng/ml in der Gruppe der Brachytherapiepatienten, jedoch 0,3 ng/ml für die Patienten, die eine radikale Prostatektomie bekamen.

Eine dritte Studie -von *D'Amico*-, die ebenfalls retrospektiv Brachytherapiepatienten mit Patienten nach Radikaloperation der Prostata verglich, teilte die Patientenkollektive in 3 Risikogruppen ein (low medium high risk).

Die Patienten in der Gruppe des niedrigen Risikos zeigten keine Überlebensunterschiede nach 5 Jahren. *Bei den Patienten mit mittlerem und hohem Risiko zeigte sich ein Vorteil für die Radikaloperation.*

Zusammenfassend zeigten alle 3 retrospektiven Studien aufgrund von Inhomogenitäten zwischen den Behandlungsgruppen keine eindeutigen Ergebnisse.

Die Autoren folgerten, dass prospektive Studien notwendig sind, um weitere Erkenntnisse über die Zuverlässigkeit der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mittels Brachytherapie zu erlangen. [5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 37, 38]

Erste Resultate der ambulanten Brachytherapie mit Seeds in Europa

Im Gegensatz zu den *USA*, wo die Brachytherapie zum überwiegenden Teil *ambulant* durchgeführt wird, ist in *Europa* die Brachytherapie der Prostata mit Seeds derzeit fast ausschliesslich ein

stationärer Eingriff. Trotz des gesteigerten Interesses unter den Urologen haben bisher fast ausschliesslich grössere Universitätskliniken diese Therapie begonnen. Dies ist zum einen durch den hohen *Investitionsbedarf* von mehr als 250 000,- DM zum Beginn der Therapie bedingt, andererseits begründet in den verschiedenen Bestimmungen des Strahlenschutzes als auch durch die Probleme der Erstattung der Therapie.

In Deutschland wurde die erste ambulante Seedimplantation im April 1999 durchgeführt. Seither hat sich unser Zentrum in Berlin als bisher einziges Zentrum etablieren können, das regelmässig *ambulante Seedimplantationen* durchführt. Im zweiten Halbjahr 1999 haben wir 25 ambulante Seedimplantationen durchgeführt. Alle Patienten tolerierten die Behandlung hervorragend. Wegen des ambulanten „settings“ wurden die Patienten in Allgemeinnarkose operiert. Die durchschnittliche *Narkosezeit* betrug 76 Minuten, die *Aufenthaltsdauer in der Praxis 250 Minuten*. 14 Patienten wurden nach den oben angegebenen Kriterien als *niedriges Risiko* eingestuft und mit Jod-125 Monotherapie mit 144 Gy behandelt. Die restlichen 11 Patienten wurden in die Gruppe der *Hochrisikopatienten* eingestuft und deshalb der Kombinationstherapie aus 90-100 Gy interstitieller Brachytherapie und 45 Gy externer Radiatio zugeführt. Bei über 80% der Patienten wurde die *Dosimetrieplanung intraoperativ* berechnet, was die Narkosezeit nur geringfügig verlängerte (durchschnittlich 15 Minuten). Die *Akuttoxizität der Therapie* war gering, ein Patient musste - wegen einer präoperativ nicht bekannten Harnröhrenstriktur - intraoperativ mit einem suprapubischen Katheter versorgt werden, der nach 4 Tagen entfernt wurde. Ein Patient brauchte postoperativ wegen eines Harnverhaltes eine Dauerkatheterversorgung. Alle Patienten berichteten über postoperative Miktionsbeschwerden, wobei die Patienten mit grossen Prostatavolumina und präoperativ hohen IPS-S-Werten (international prostate symptom score) erwartungsgemäss die meisten Probleme zeigten. In den meisten Fällen steigerten sich diese Miktionsprobleme bis zur 4. postoperativen Woche und legten sich wieder nach 8-12 Wochen. Rektale Komplikationen wurden nicht festgestellt. Die Therapie konnte somit sehr nebenwirkungsarm durchgeführt werden.

Bezüglich der *Dosimetrie* wurden sehr strenge Kriterien angelegt. Die Abdeckung der Prostata mit der *Verschreibungsdosis* wurde mit >95% geplant. Die *minimale, die Prostata umschliessende Dosis (minimal peripheral dose)* war mindestens 85% der Verschreibungsdosis. Die *maximale Harnröhrendosis* war bei 220 Gy festgelegt. Die rektale Dosis wurde gemäss der ABS Richtlinien beschränkt.

Bei allen Patienten wurde nach 4 Wochen eine *postoperative Dosimetrie* als Qualitätskontrolle berechnet. Die durchschnittliche *Abdeckung mit der Verschreibungsdosis* war 91%. Die D 90 (Dosis mit der 90% der Prostata abgedeckt ist) war durchschnittlich > 145 Gy.

Die ambulante Prostatabrachytherapie mit Seeds konnte somit sicher, nebenwirkungsarm und mit hoher Qualität durchgeführt werden.

Schlussfolgerungen

Die LDR-Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit Seeds stellt eine valide *Alternative zur radikalen Prostatektomie* dar. Insbesondere die geringe Nebenwirkungsrate bezüglich der Kontinenz und Potenz stellt gerade für die jüngeren Patienten ein wichtiges Kriterium zur Therapieentscheidung dar. Die Durchführung der Therapie bedingt eine enge Zusammenarbeit zwischen Urologie und Strahlentherapie. Erste 10 Jahresergebnisse zeigten vergleichbare Resultate bezüglich des progressfreien Überlebens im Vergleich zu vielen Studien der radikalen Prostatektomie und bessere Ergebnisse im Vergleich zur externen Radiatio und HDR-Brachytherapie bei den T1 und T2 Tumoren. Technische Verbesserungen der präoperativen Dosimetrie, aber auch bei der Durchführung der Therapie in den letzten Jahren lassen noch bessere Ergebnisse erhoffen. Im Vergleich zu den USA wo die Therapie zum grössten Teil ambulant durchgeführt wird, ist der Eingriff in Europa meistens stationär in den Kliniken erbracht worden. Erste Ergebnisse zeigten jedoch auch hier, dass die ambulante Therapie sicher und mit guten postoperativen Resultaten durchgeführt werden kann.

Die interstitielle Brachytherapie der Prostata erweckt auch in Europa zunehmendes Interesse unter den Urologen und Strahlentherapeuten. Ob ein vergleichbares Ansteigen der Patientenzahlen wie in den USA zu verzeichnen ist, bleibt abzuwarten und ist nicht zuletzt von den Erstattungsmöglichkeiten durch die Kassen und Gesundheitsbehörden der verschiedenen Länder abhängig.

Bibliographie

1. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B., Schultz D., Blank K., Broderick G.A., Tomaszewski J.E., Renshaw A.A., Kaplan I., Beard C.J., Wein A.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 280 (11), 969-74, 1998.
2. Ragde H., Blasko J.C., Grimm P.D., Kenny G.M., Sylvester J.E., Hoak D.C., Landin K., Cavanagh W.: Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized

- prostate carcinoma. *Cancer* 80 (3), 442-53, 1997.
3. Ragde H., Korb L.: Brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *Semin. Surg. Oncol.* 18 (1), 45-51, 2000.
4. Kirkpatrick J.: Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J. Insur. Med.* 30 (3), 204-5, 1998.
5. Polascik T.J., Pound C.R., DeWeese T.L., Walsh P.C.: Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis. *Urology* 51 (6), 884-9, discussion 889-90, 1998.
6. Ragde H., Elgamal A.A., Snow P.B., Brandt J., Bartolucci A.A., Nadir B.S., Korb L.J.: Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high Gleason grade prostate carcinoma. *Cancer* 83 (5), 989-1001, 1998.
7. Dattoli M., Wallner K., Sorace R., Koval J., Cash J., Acosta R., Brown C., Etheridge J., Binder M., Brunelle R., Kirwan N., Sanchez S., Stein D., Wasserman S.: 103Pd brachytherapy and external beam irradiation for clinically localized, high-risk prostatic carcinoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 35 (5), 875-9, 1996.
8. Walsh P.C.: Ten-year disease free survival after transperineal sonography-guided iodine-125 brachytherapy with or without 45-gray external beam irradiation in the treatment of patients with clinically localized, low to high gleason grade prostate carcinoma. *J. Urol.* 161 (1), 357-8, 1999.
9. Critz F.A., Levinson K., Williams W.H., Holladay D., Holladay C., Griffin V.: Prostate-specific antigen nadir of 0.5 ng/mL or less defines disease freedom for surgically staged men irradiated for prostate cancer. *Urology* 49 (5), 668-72, 1997.
10. Ragde H., Blasko J.C., Grimm P.D., Kenny G.M., Sylvester J., Hoak D.C., Cavanagh W., Landin K.: Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up. *Semin. Surg. Oncol.* 13 (6), 438-43, 1997.
11. Beyer D.C., Priestley Jr J.B.: Biochemical disease-free survival following 125I prostate implantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37 (3), 559-63, 1997.
12. Blasko J.C., Wallner K., Grimm P.D., Ragde H.: Prostate specific antigen based disease control following ultrasound guided 125iodine implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J. Urol.* 154 (3), 1096-9, 1995.
13. Grimm P.D., Blasko J.C., Ragde H., Sylvester J., Clarke D.: Does brachytherapy have a role in the treatment of prostate cancer? *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 10 (3), 653-73, 1996.
14. Grado G.L., Collins J.M., Kriegshauser J.S., Balch C.S., Grado M.M., Swanson G.P., Larson T.R., Wilkes M.M., Navickis R.J.: Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology* 53 (1), 2-10, 1999.
15. Stock R.G., Stone N.N., DeWyngaert J.K., Lavagnini P., Unger P.D.: Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma. *Cancer* 77 (11), 2386-92, 1996.
16. Davis B.J., Pisansky T.M., Wilson T.M., Rothen-

- berg H.J., Pacelli A., Hillman D.W., Sargent D.J., Bostwick D.G.: The radial distance of extraprostatic extension of prostate carcinoma: implications for prostate brachytherapy. *Cancer* 85 (12), 2630-7, 1999.
17. Lee W.R., McQuellon R.P., Case L.D., deGuzman A.F., McCullough D.L.: Early quality of life assessment in men treated with permanent source interstitial brachytherapy for clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 162 (2), 403-6, 1999.
18. 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 (4), 789-99, 1999.
19. Merrick G.S., Butler W.M., Dorsey A.T., Lief J.H.: Potential role of various dosimetric quality indicators in prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44 (3), 717-24, 1999.
20. Bice W.S. Jr, Prestidge B.R., Prete J.J., Dubois D.F.: Clinical impact of implementing the recommendations of AAPM Task Group 43 on permanent prostate brachytherapy using 125I. *American Association of Physicists in Medicine. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40 (5), 1237-41, 1998.
21. Nag S., Bice W., DeWyngaert K., Prestidge B., Stock R., Yu Y.: The American Brachytherapy Society recommendations for permanent prostate brachytherapy postimplant dosimetric analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000 in press.
22. Cha C.M., Potters L., Ashley R., Freeman K., Wang X.H., Waldbaum R., Leibel S.: Isotope selection for patients undergoing prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 45 (2), 391-5, 1999.
23. Merrick G.S., Butler W.M., Dorsey A.T., Walbert H.L.: Prostatic conformal brachytherapy: 125I/103Pd postoperative dosimetric analysis. *Radiat. Oncol. Investig.* 5 (6), 305-13, 1997.
24. Prete J.J., Prestidge B.R., Bice W.S., Dubois D.F., Hotchkiss L.A.: Comparison of MRI- and CT-based post-implant dosimetric analysis of transperineal interstitial permanent prostate brachytherapy. *Radiat. Oncol. Investig.* 6 (2), 90-6, 1998.
25. Prete J.J., Prestidge B.R., Bice W.S., Friedland J.L., Stock R.G., Grimm P.D.: A survey of physics and dosimetry practice of permanent prostate brachytherapy in the United States. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40 (4), 1001-5, 1998.
26. Vicini F.A., Kini V.R., Edmundson G., Gustafson G.S., Stromberg J., Martinez A.: A comprehensive review of prostate cancer brachytherapy: defining an optimal technique. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44 (3), 483-91, 1999.
27. Bice W.S. Jr, Prestidge B.R., Grimm P.D., Friedland J.L., Feygelman V., Roach M. 3rd, Prete J.J., Dubois D.F., Blasko J.C.: Centralized multiinstitutional postimplant analysis for interstitial prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 41(4), 921-7, 1998.
28. Yu Y., Anderson L.L., Li Z., Mellenberg D.E., Nath R., Schell M.C., Waterman E.M., Wu A., Blasko J.C.: Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64. *Med. Phys.* 26(10), 2054-76, 1999.
29. Willins J., Wallner K.: CT-based dosimetry for transperineal I-125 prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 39 (2), 347-53, 1997.
30. Luse R.W., Blasko J., Grimm P.: A method for implementing the American Association of Physicists in Medicine Task Group-43 dosimetry recommendations for 125I transperineal prostate seed implants on commercial treatment planning systems. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 37 (3), 737-41, 1997.
31. Porter A.T., Blasko J.C., Grimm P.D., Reddy S.M., Ragde H.: Brachytherapy for prostate cancer. *CA Cancer J. Clin.* 45 (3), 165-78, 1995.
32. Merrick G.S., Butler W.M., Dorsey A.T., Lief J.H.: The dependence of prostate postimplant dosimetric quality on CT volume determination. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44 (5), 1111-7, 1999.
33. Prestidge B.R., Bice W.S., Kiefer E.J., Prete J.J.: Timing of computed tomography-based postimplant assessment following permanent transperineal prostate brachytherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 40 (5), 1111-5, 1998.
34. Ling C.C., Roy J., Sahoo N., Wallner K., Anderson L.: Quantifying the effect of dose inhomogeneity in brachytherapy: application to permanent prostatic implant with 125I seeds. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28 (4), 971-8, 1994.
35. Ling C.C.: Permanent implants using Au-198, Pd-103 and I-125: radiobiological considerations based on the linear quadratic model. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 23 (1), 81-7, 1992.
36. Willins J., Wallner K.: Time-dependent changes in CT-based dosimetry of I-125 prostate brachytherapy. *Radiat. Oncol. Investig.* 6 (4), 157-60, 1998.
37. Ramos C.G., Carvalhal G.F., Smith D.S., Mager D.E., Catalona W.J.: Retrospective comparison of radical retropubic prostatectomy and 125-iodine brachytherapy for localized prostate cancer. *J. Urol.* 161, 1212-1215, 1999.
38. Polascik T.J., Pound C.R., DeWeese T.L., Walsh P.C.: Comparison of radical prostatectomy and iodine 125 interstitial radiotherapy for the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7 year biochemical (PSA) progression analysis. *Urology* 51, 884-889, 1998.