

Department Radiation Oncology Utrecht University

J.J. Battermann

Jod-125 interstitielle Therapie bei lokalisiertem Prostatakarzinom Ergebnisse der Universität Utrecht

**Iodine-125 Implantation for Localized Prostate Cancer
The Utrecht University Experience**

Zusammenfassung

An der Universität Utrecht wurde seit 1989 eine perineale Implantation der Prostata mit J-125 durchgeführt. Bis Dezember 1998 wurden 249 Patienten wegen eines lokalisierten Prostatakarzinoms behandelt. Die klinischen Daten einschliesslich der akuten und späten Nebenwirkungen wurden prospektiv erhoben. Die Tumornachsorge erfolgte alle 3 - 6 Monate. Nur bei 54 Patienten schritt die Krankheit fort: 13 starben an Prostatakarzinom, 41 leben mit Rezidiv. 18 starben an einer interkurrenten Erkrankung. 25 mal trat ein Lokalrezidiv auf, 22 entwickelten Fernmetastasen bei 19 kam es lediglich zu einem Anstieg des PSA-Spiegels ohne weitere Symptome. Akute Nebenwirkungen traten von Seiten der Harnröhre bei 22 Patienten auf: 18 boten eine länger anhaltende Dysurie, 4 einen akuten Harnverhalt und 9 Patienten wurden operativ wegen Miktionsproblemen behandelt. Zusammenfassend sind die Nebenwirkungen der perinealen interstitiellen Strahlenbehandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms relativ gering. Damit stellt diese Modalität eine berechnete Alternative zur perkutanen Strahlentherapie und zur radikalen Prostatektomie dar.

Einführung

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebsart bei Männern in den Niederlanden nach dem Bronchialkarzinom. Die Einführung des PSA (Prostata-spezifischen Antigens) und der TRUS (transrektale Ultraschalluntersuchung des Rektums) im Frühstadium des Prostatakarzinoms führte zu einem Anstieg der

Summary

At the Utrecht University Hospital Netherlands the preliminary results of perineal implantation of I-125 seeds in patients with cancer of the prostate were evaluated prospectively. In the period from October 1989 to December 1998, a total of 249 patients with localized carcinoma of the prostate were treated with perineal implantation of I-125 seeds. Follow-up was every 3 - 6 Months. Results regarding progression and complications were collected prospectively. Progression of the disease was observed in 54 patients: 13 died from carcinoma, 41 are living with proven relapse. 18 died from intercurrent disease. 25 developed a local recurrence, 22 a distant relapse, 19 patients only showed a rise of prostate specific antigen level, without further symptoms. Acute side effects from the urethra were observed in 22 patients: prolonged dysuria in 18, acute retention in 4 and urethral stenosis in 3. 9 Patients had surgical treatment of micturition disorders. Four patients suffered from reversible intestinal problems. Summarizing perineal I-125 implantation causes few complications and may constitute an alternative to external irradiation as well as to radical prostatectomy in the treatment of localized carcinoma of the prostate.

Inzidenz. In den Vereinigten Staaten wurde das Prostatakarzinom bereits die häufigste Krebsart (12). Man erwartet, dass in den nächsten 5 Jahren das Prostatakarzinom der häufigste maligne Tumor bei Männern sein wird. Definitive Behandlungsoptionen für lokalisierte Erkrankungen beinhalten eine radikale Prostatektomie, eine perkutane äussere Strahlentherapie oder eine lokale Implan-

tation von radioaktivem Material. Das Prostatakarzinom nimmt häufig einen langen natürlichen Krankheitsverlauf, insbesondere bei Patienten mit einem T1 und T2 Tumor, die gut differenziert sind, so dass ein Vergleich der Behandlungsergebnisse der verschiedenen Modalitäten schwierig, wenn nicht unmöglich ist (13). Die Möglichkeit eines Vergleichsergebnisses wird zudem beeinträchtigt durch die verschiedenen Auswahlkriterien (Alter, Allgemeinzustand, Tumoreigenschaften, Befunde bei der Operation, anatomische Besonderheiten usw.).

Viele Autoren empfehlen bei niedrigem Stadium und niedrigem Malignitätsgrad eine alleinige Beobachtung (6, 11, 19), zumal mit einer radikalen Prostatektomie oder äusserer Strahlenbehandlung sich ausgeprägte Nebenwirkungen verbinden. Deshalb kann man die Frage stellen, ob die Nebenwirkungen der Bestrahlung gerechtfertigt sind bei dem noch nicht gesicherten Nutzen einer definitiven Behandlung dieser Tumoren im Frühstadium, insbesondere bei älteren Männern (8). In dieser Hinsicht ist eine Radio-Jod-Seed-Implantation für den Patienten mit wenig Nebenwirkungen verbunden und somit eine komfortable Alternative zu einer Prostatektomie oder externen Strahlentherapie (16). Eine permanente Jod-Implantation hat man aufgegeben, nachdem die Ergebnisse der 70er Jahre die Erwartungen nicht bestätigten (7). Da aber neue Techniken, einschliesslich einer Ultraschall-geführten perinealen Lagerung von Nadeln, hinzukommen sind (10), gibt es ein neues Interesse an dieser Technik. In dieser Arbeit werden die Ergebnisse der ersten 249 Patienten zusammengestellt, die mit einer interstitiellen Jod-Seed-Implantation in unserer Klinik an der Universitätsklinik Utrecht behandelt wurden.

Material und Methodik

1989 begann man in der Abteilung für Strahlentherapie der *Universitätsklinik Utrecht* mit einer perinealen Implantation. Von *Dezember 89 bis Dezember 98* wurde 249 unbehandelten Patienten die Prostata *interstitiell implantiert*. Die *Kriterien* für eine permanente Implantation waren: guter Allgemeinzustand (Lebenserwartung von fünf oder mehr Jahren), lokalisierter Tumor (T1-2), gut oder mässig differenzierter Malignitätsgrad der Histologie, ultraschall-bestimmtes Prostatavolumen von weniger als 60 cm³ und keine vorherige TURP oder nur mit einem geringen Resektionsdefekt.

Die *klinische Untersuchung* vor Therapie beinhaltete Palpation und TURS zur Feststellung der Tumorkategorie, eine Nadel-Biopsie oder eine kleine TURP zur histologischen Diagnosesicherung und Feststellung des Malignitätsgrades, PSA-Spiegel, Routine-Blutuntersuchung, Knochenscan und CT des Beckens zum Ausschluss von Fernmetastasen. Eine regionale Lymphknotendissektion entweder laparoskopisch oder offen war freigestellt, aber sichtlich nicht indiziert bei Patienten mit gut differenzierten Tumoren und PSA-Werten unter 10 ng/ml (15). Das *Alter* lag zwischen 45 und 91 Jahren. Das mittlere Alter war 69 Jahre. Das T-Stadium war T1 bei 121, T2 bei 126 und T3 bei 2 Patienten. Das *Grading* war gut differenziert bei 136, mässig bei 100, undifferenziert bei 5 und nicht erhoben bei 8 Patienten. Obwohl es nicht zur Routineuntersuchung gehörte, erhielten 32 Patienten eine *laparoskopische Lymphknotendissektion*, davon waren 31 Patienten pN0. Das Prostatavolumen lag zwischen 20 und 60 cm³ mit einer mittleren Grösse von 33 cm³. Einen *Androgenentzug* erhielten 6 Patienten zur Verminderung des Prostatavolumens vor einer Brachytherapie. *Initiale PSA-Werte* lagen zwischen 1 und 165 mit einem mittleren Wert von 16,1 ng/ml. Die meisten Patienten hatten *Miktionsstörungen*, unter anderem auch 62 Patienten nach einer oder mehr chirurgischen Massnahmen (meistens TURP).

Behandlungsstrategie

In den ersten Jahren 1989 bis 1993 verwendeten wir ein Krest-Ultraschallsystem mit einem perinealen Template direkt auf dem *Ultraschall-Träger* befestigt. Der Mick-Applikator diente zur Einführung der radioaktiven Seeds. In der zweiten Periode (von 1994 bis Juni 1996) bevorzugten wir das B & K Ultraschallgerät in Kombination mit einer Halterungsvorrichtung zur schrittweisen Applikation der Einzel-Seeds einschliesslich des

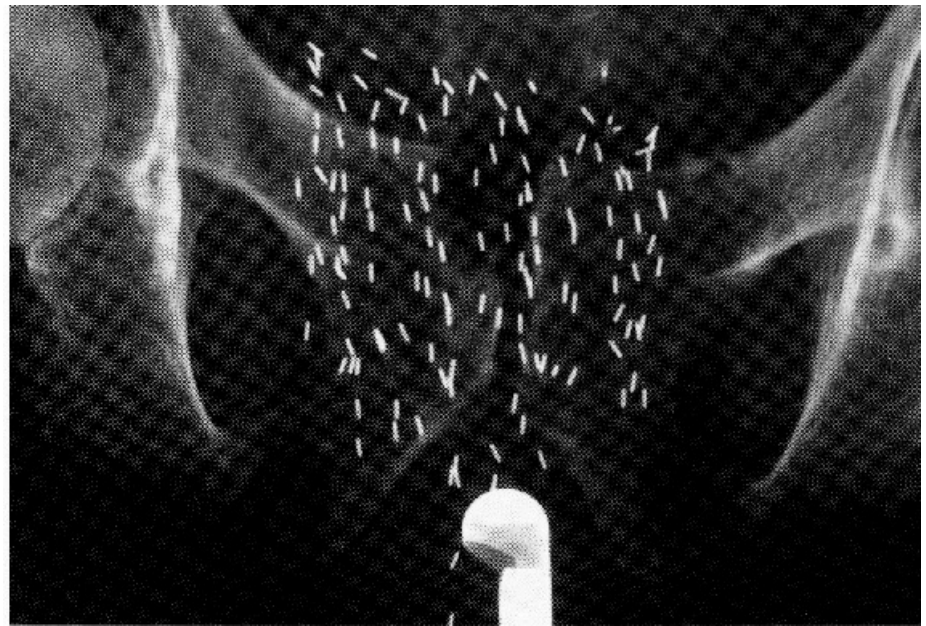


Abb. 1. Lokalisationsfilme mit einer typischen Seedimplantation.

Mick-Applikators. In der dritten Periode Juni 1996 bis Dezember 1997 verwendeten wir mit dem gleichen System jetzt die „RAPID-Strands“. Zuletzt verwendeten wir das *Planungssystem* der Firma Nucletron. Die Applikation erfolgte unter Allgemein- oder bei der Mehrzahl der Patienten unter *Spinal-Anästhesie* in Lithotomie-Lagerung. Vor der Einführung der Nadeln erhielten die Patienten einen *Blasenkatheter* und für fünf Tage prophylaktisch *Antibiotika*. Unter direkter Sicht des Ultraschalls legten wir *10 bis 30 Nadeln*, um das gesamte Prostatavolumen abzudecken. Bevor die Seeds eingeführt wurden, wurde die Lagerung der Nadeln des *Kontrastmittel-gefüllten Ballons* des Foley-Katheters röntgenologisch mit einem Durchleuchtungsgerät überprüft. Die Anzahl der Seeds wird bevor oder während der Implantation kalkuliert. In den letzten Jahren wurde die Anzahl der zu legenden Seeds mit einem *Wochen vor der Operation erstellten Rechnerplan* festgelegt. Insgesamt wurden *36 bis 120 Seeds* implantiert. Die Seedsaktivität lag bei 0,5 mCi. Die mittlere Anzahl der Seeds änderte sich wesentlich in dem Beobachtungszeitraum von *41 bis mehr als 65 Seeds*. Nach der Implantation und der Entfernung der Nadeln wurde durch erneute Durchleuchtung die Lage und Gesamtzahl der Seeds bestimmt. Die Patienten waren noch *einen Tag hospitalisiert* und der Blasenkatheter wurde am folgenden Tag entfernt. Konventionelle *Röntgenlokalisationsfilme* dienten der erneuten Berechnung der gelegten Seeds und der Patient wurde nach Unterrichtung der Strahlenschutzmassnahmen aus dem Krankenhaus entlassen. In den letzten Jahren erhielten die Patienten *Kernspinbilder* zur Bestätigung der Lage der Seeds in

einer dreidimensionalen Rekonstruktionstechnik. Dieses Verfahren und die Ergebnisse sind an anderer Stelle ausführlich dargestellt (14). Über die Implantationstechnik und die hierfür vorgesehenen Geräte haben wir an anderer Stelle berichtet.

Ergebnisse

Die *Nachbeobachtungszeit* der Patienten lag zwischen 6 bis 24 Monate (durchschnittlich 32,8, median 29,2). Die Verlaufskontrolle erfolgte alle drei Monate während des ersten Jahres und alle sechs Monate danach. Die Patienten wurden alternierend von dem Strahlentherapeuten, der die Implantation durchgeführt hatte und dem überweisenden Urologen gesehen. Die PSA-Werte wurden bei jeder Untersuchung bestimmt. Bei Anstieg des PSA-Wertes und verdächtigem Befund bei der rektalen Palpation oder Ultraschalluntersuchung entnahmen wir Prostatabiopsien, allerdings nur wenn damit weitere Behandlungsmöglichkeiten gesehen wurden. Die Röntgenkontrollfilme wurden ein Monat und ein Jahr darauf gemacht, um die Anzahl der verlorenen Seeds zu dokumentieren.

Als *Tumorprogress* wird angesehen: jedes erwiesene lokale Rezidiv, jede Fernmetastase, jede Einleitung einer Hormontherapie, ein PSA-Wert über 10 ng/ml und ein PSA-Anstieg bei drei aufeinanderfolgenden Kontrollen in sechs Monaten.

177 der 249 Patienten leben ohne *Hinweis auf ein Rezidiv*. 18 Patienten verstarben ohne Hinweis auf eine Tumoraktivität an einer interkurrenten Erkrankung. 13 Patienten starben an *Prostatakarzinomen*; 41 leben mit nachgewiesener Erkrankung. Bei 25 Patienten traten *Lokalrezidive* in einem Zeitraum zwi-

Tab. 1. Beziehung zwischen initialem PSA-Wert und Rezidivfreiheit

initialer PSA	#	NED	(%)
<4ng/ml	36	33	(92)
4<10ng/ml	63	57	(90)
10<20ng/ml	81	70	(86)
20<40 ng/ml	42	22	(52)
>40ng/ml	14	8	(57)
unbekannt	13	5	(38)

schen 6 Monaten bis zu 4 Jahren auf (median 25 Monate). Eingeschlossen sind 4 Patienten mit einer TURP nach 6 Monaten wegen eines Verschlusses, bei der sich Tumorzellen nachweisen liessen, aber mit abnehmenden PSA-Werten. *Fernrezidive* fand man bei 22 Patienten in einem Zeitraum zwischen 3 bis 15 Monaten (median 19 Monate). Ein alleiniger *biochemischer Progress* bestand bei 19 Patienten in einem Zeitraum zwischen 3 Monaten bis 4 Jahren. Eingeschlossen waren Patienten mit einer Verlaufskontrolle von weniger als einem Jahr, bei denen der PSA-Nadir noch nicht erreicht ist. Bei 22 Patienten traten *Nebenwirkungen* auf, diese waren prolongierte Dysurie bei 18, eine akute Retention bei 4 und Urethralstenosen bei 3. Neun Patienten benötigten eine chirurgische Behandlung wegen Miktionsstörungen. Allerdings hatten 9 von diesen 18 Patienten bereits eine TURP. Nur 9 von 187 Patienten ohne eine vorherige operative Massnahme hatten Nebenwirkungen (4,8%). Vier Patienten hatten Beschwerden von Seiten des Darmtraktes, aber diese waren reversibel. Ein Rektumulkus heilte nach einer Hormontherapie wegen eines nachgewiesenen lokalen Rezidives.

Diskussion

Kürzlich veröffentlichte Daten zeigen, dass die *lokalen Tumorkontrollraten* bei einer perinealen Implantationstechnik bei Patienten mit einem Prostatakarzinom im Stadium T1/T2 von 83 bis 95% reichen (2, 3, 17, 20). Entsprechend hoch ist der *serologisch nachgewiesene erkrankungsfreie Prozentsatz* (bNED). Unsere vorläufigen Ergebnisse stimmen mit den Literaturveröffentlichungen gut überein. Wie andere (21), fanden wir eine enge *Beziehung zwischen dem Ausgang und dem initialen PSA-Wert* (Tab. 1), wobei 45% der Rezidive bei Patienten mit einem PSA-Wert über 20 ng/ml auftraten. Im Gegensatz zu vielen amerikanischen Serien wurde keiner der Patienten mit einer kombinierten äusseren Bestrahlung und Brachytherapie behandelt (5, 18). Wie schon Blasko ausführte (4), ist es noch nicht gesichert, ob eine Kombinationstherapie zu höheren Heilungsraten als eine Monotherapie führt. Abgesehen von der Patientenselektion war auch die *Behandlungstechnik* ein deutlicher Hinweis für die Prognose. Die ungünstigen

Tab. 2. Beziehung zwischen der Anzahl der Seeds pro cm³ Prostatavolumen und der Rezidivfreiheit

Seeds pro cm ³	#	NED	(%)
<1,0	8	4	(50)
1,0<1,5	70	45	(64)
1,5<2,0	83	70	(84)
>2,0	78	70	(90)
unbekannt	10	6	(60)

Ergebnisse der retropubischen Implantation sind gut bekannt und werden häufig als ein Argument gegen eine permanente Implantation verwendet (7). Obwohl eine *Lokalrezidivrate von 50% nach 10 Jahren nicht akzeptabel* ist, haben wir doch zu bedenken, dass die Ergebnisse einer *radikalen Prostatektomie nach 15 Jahren* nicht so überzeugend sind, wie es häufig angegeben wird (21). Die Tabelle 2 zeigt die *Beziehung zwischen der Anzahl der implantierten Seeds und dem Volumen der Prostata und der Prognose*. Bei den Patienten, bei denen *nur ein Seed pro cm³ implantiert* wurde, kames nahezu in 50% zu einem Rezidiv, während Patienten mit *zwei oder mehr Seeds pro cm³ nur in 10% ein Rezidiv* entwickelten. Wenn Patienten *mehr als 1,5 Seeds pro cm³ erhielten*, blieb der *PSA-Nadir-Spiegel von <1 ng/ml* auch bei einer zweijährigen Verlaufsbeobachtung gleich.

Die *Anzahl der applizierten Seeds* ist in unserem Kollektiv abhängig von den verschiedenen Behandlungsperioden. Seit der Einführung der *RAPID-Strands* hat sich die Anzahl der Seeds deutlich erhöht. Wir verwenden seit 1998 routinemässig ein *Pre-Planing* bei allen Patienten und entdeckten nicht nur, dass bei 15% der Patienten ein extrakapsuläres Wachstum (T3) vorliegt, sondern dass auch die Anzahl und die Lagerung der Strands optimiert wurde. Diese zeigte sich in unseren Kernspinuntersuchungen und den *Post-Planing-Dosimetrien*. In den Zeiten, in denen wir nur einzelne Seeds implantierten, waren die Anzahl der gesamten implantierten Seeds zu gering und führten zu einer Behandlung von nur 55 bis 68% des Prostatakarzinoms. Seit der Einführung der *RAPID-Strands* und einer *höheren Anzahl von Seeds* und unter Verwendung eines *Pre-Planings* werden *routinemässig 90% des Tumors und Prostatavolumens* erfasst.

Die *RAPID-Strands* führten nicht nur zu einer besseren Lagerung der Seeds und einer besseren Abdeckung der Prostata, sondern auch zu einer deutlichen *Verminde rung des Verlustes der Seeds*. Während früher bei Verwendung der Einzelseeds bis zu 10% in den ersten zwei Jahren verloren gingen mit einer Wanderung in die Lunge und präsakralen Lymphknoten, ist dieses seit Einführung des *STRANDS* auf 1 bis 3% reduziert und eine Absiedelung wurde nicht mehr beobachtet.

Tab. 3. Beziehung zwischen dem PSA-Ergebnis und der Anzahl der Seeds pro cm³ Prostatavolumen

ng/ml	Seeds pro cm ³	
	<1,5 (%)	>1,5 (%)
PSA<1	48 (37)	54 (44)
PSA<2	19 (15)	36 (29)
PSA<5	13 (10)	15 (12)
abnehmend <10	9 (6)	3 (2)
zunehmend	43 (33)	11 (9)

Die *Nebenwirkungen* dieser Behandlung sind gering, wie auch in der Literatur bestätigt wird (9, 16, 17), obwohl die meisten Patienten akute Harnwegsbeschwerden für mehrere Monate angeben. Diese Beschwerden stehen oft in Beziehung zu einer *früheren TURP* vor bestehenden schweren Miktionsbeschwerden und einem grossen Prostatavolumen. Ohne diese Faktoren war die *Harnkomplikationsrate bei 4%*, mit diesen Faktoren bei 19%.

Schlussfolgerung

Diese Daten zeigen, dass bei Patienten mit *einem Prostatavolumen über 60 cm³ eine Implantation nicht vorgenommen werden sollte*, obwohl auch kleine Volumen schwierig zu implantieren sind. Weitere Kontraindikation sind Patienten mit *schweren Miktionsstörungen*, gewöhnlich bedingt durch ein grosses Volumen der Prostata oder einen vergrösserten Mittellappen. *Nach einer TURP* ist eine Implantation nur angezeigt, wenn diese *mehr als 6 Monate* (möglichst mehr als 1 Jahr) zurückliegt.

Mit unserer jetzigen Behandlungstechnik haben wir die Zielvolumenerfassung deutlich verbessert und unsere vorläufigen Daten sind hinsichtlich PSA-Nadir und lokaler Kontrolle erfolversprechend.

Bibliographie

1. Battermann J.J.: Iodine-seed implantation for localized prostate cancer. J. Brachyther. Internat. 14, 21-27, 1998.
2. Beyer D.C., Priestley J.B.: Biochemical disease-free survival following I125 prostate implantation. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 37, 559-563, 1997.
3. Blasko J.C., Ragde H., Luse R.W. et al.: Should brachytherapy be considered a therapeutic option in localized prostate cancer? Urol. Clin. North Am. 23, 633-650, 1996.
4. Blasko J.C., Personal communication, pre-GEC-ESTRO meeting, Zeist, the Netherlands, May 9, 1999.
5. Critz F.A., Levinson A.K., Williams V.M. et al.: Simultaneous radiotherapy for prostate cancer: I-125implant followed by external-beam radiation. Cancer J. Sci. Am. 4, 359-363, 1998.

6. Fleming C., Wasson J.E., Albertsen P.C. et al.: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 269, 2650-2658, 1993.
7. Fuks Z., Leibel S.A., Wallner K.E. et al.: The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: long term results in patients treated with 125-I implantation. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21, 537-547, 1991.
8. Garnick N.M.: The Dilemmas of prostate cancer: do the risks of aggressive treatment for early prostate cancer outweigh the benefits? *Scientific Am.* 270, 72-81, 1994.
9. Gelblum D.Y., Potters L., Ashley R. et al.: Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 45, 59-67, 1999.
10. Holm H.H., Juul N., Pedersen J.F. et al.: Transperineal 125-Iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultra-sonography. *J. Urol.* 130, 283-286, 1983.
11. Litwin M.S., Hays R.D., Fink A. et al.: Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA* 273, 129-135, 1995.
12. Mettlin C., Jones C.W., Murphy G.P.: Trends in prostate cancer in the United States 1974 - 1990: observations from the patient care evaluation studies of the American College of Surgeons Commission on Cancer. *CA Cancer J. Clin.* 43, 83-91, 1993.
13. Middleton R.G., Thompson I.M., Austenfeld M.S. et al.: Prostate cancer clinical guidelines panel summary report on the management of clinically localized prostate cancer. *J. Urol.* 154, 2144-2148, 1995.
14. Moerland M.A., Wijrdeman H.K., Beersma R. et al.: Evaluation of permanent I-125 prostate implants using radiography and magnetic resonance imaging. *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.* 37, 927-933, 1997.
15. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. et al.: Combination of prostate specific antigen clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. *JAMA* 277, 1445-1451, 1997.
16. Porter A.T., Blasko J.C., Grimm P.D. et al.: Brachytherapy for prostate cancer. *CA Cancer. J. Clin.* 45, 165-178, 1995.
17. Radge H., Blasko J.C., Grimm P.D. et al.: Interstitial Iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 80, 442-453, 1997.
18. Radge H., Elgamal A.A., Snow P.B. et al.: 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, 989-1001, 1998.
19. Tretli S., Engeland A., Haldorsen T. et al.: Prostate Cancer - Look to Denmark. *J. Nat. Ca. Inst.* 88, 128, 1996 (letter).
20. Wallner K., Roy J., Harrison L.: Tumor control and morbidity following transperineal Iodine-125 implantation for stage T₁, T₂ prostatic carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 14, 449-453, 1996.
21. Zagars G.K., Pollack A., von Eschenbach A.C.: Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. *Cancer* 79, 1370-1380, 1997.