

Aus der Klinik für Urologie und Kinderurologie der SLK Kliniken Heilbronn,
akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Heidelberg.
(Direktor: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Jens J. Rassweiler)

Langzeitauswertung der Low-Dose-Rate-Brachytherapie des lokal
begrenzten Prostatakarzinoms

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Nicolas Carl

aus
Heidelberg
2022

Dekan: Herr Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Herr Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Jens J. Rassweiler

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	1
1 EINLEITUNG.....	2
1.1 Allgemeines über das Prostatakarzinom.....	3
1.2 Pathohistologie und Stadieneinteilung	4
1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms	7
1.4 Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.....	10
1.4.1 Aktive Überwachung.....	10
1.4.2 Radikale Prostatovesikuloektomie.....	10
1.4.3 Strahlentherapie.....	12
1.4.4 Perkutane externe Bestrahlung der Prostata.....	13
1.5 Die Brachytherapie des Prostatakarzinoms.	14
1.5.1 Geschichte der Brachytherapie des Prostatakarzinoms.....	14
1.5.2 High dose rate (HDR) Brachytherapie.....	16
1.5.3 Low dose rate (LDR) Brachytherapie.....	16
1.5.4 Indikationen.....	17
1.5.5 Strahlendosis.....	17
1.5.6 Absolute und relative Kontraindikationen.....	17
1.5.7 Nebenwirkungen und Komplikationen.....	18
1.5.8 Fragestellung.....	19
2 MATERIAL UND METHODEN	21
2.1 Zielsetzung und Zielparameter	21
2.2 Patientenkollektel	21
2.3 Einschlusskriterien.....	21
2.4 Datenerhebung.....	22
2.5 Biochemische Rezidivfreiheit.....	22
2.6 Untersuchungsparameter.....	23
2.7 Statistische Auswertung.....	25

2.8 Bestrahlungstechnik und Operationsschritte.....	26
3 ERGEBNISSE	31
3.1 Deskriptive Statistik	31
3.2 Kaplan-Mayer Analysen der biochemischen Rezidivfreiheit.....	33
3.3 Analytische Statistik.....	40
4 DISKUSSION	42
4.1 Einflussfaktoren für die Effektivität der LDR-Brachytherapie.....	43
4.2 Grenzen der Effektivität der LDR-Brachytherapie.....	46
4.3 Sinnvolles Indikationsspektrum für die LDR-Brachytherapie	48
4.4 Unterscheidet sich die Therapie von anderen Therapieformen?	49
4.5 Limitationen der Ergebnisse.....	52
4.6 Ausblick auf zukünftige Strategien.....	52
5 ZUSAMMENFASSUNG	54
6 LITERATURVERZEICHNIS	55
7 TABELLARISCHER ANHANG.....	60
8 LEBENS LAUF	63
9 DANKSAGUNG.....	64

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABS = American Brachytherapy Society
AS = Active Surveillance
AUA = American Urological Association
bRFS = biochemical relapse free survival
CI = Confidence Interval
DNS = Desoxyribonukleinsäure
DRU = Digitale rektale Untersuchung
EAU = European Association of Urology
eV = Elektronen Volt
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss
GS = Gleason-Score
Gy = Gray
HDR = High dose rate
HR = Hazard Ratio
i-PSA = initial-PSA
IPSS = international Prostate symptom score
ISUP = International Society of Urological Pathology
LDR = low dose rate
NCCN = National Comprehensive Cancer Network
PSA = Prostata-spezifisches Antigen
Pval = P-Wert
RCT = Randomized control trial
TNM = Tumor, Node, Metastasis
TRUS = Transrektaler Ultraschall
TUR-P = Transurethrale Resektion Prostata
UICC = Union internationale contre le cancer
WHO = World Health Organization

1 EINLEITUNG

Die Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie (*brachys* = griech.: „kurz“) ist eine minimal invasive, effektive und etablierte Behandlungsoption für das lokal begrenzte Prostatakarzinom. Sie ist eine Form der Strahlentherapie, bei der die Strahlungsquelle direkt in das Zielorgan eingebracht wird. Als Strahlenquellen dienen kleine ausgehöhlte Titanzylinder (sogenannte „Seeds“), welche im Inneren mit radioaktiven Isotopen beladen sind. Diese Seeds werden in die Prostata implantiert. Die durch diese Methode applizierte Strahlendosis innerhalb des Zielorgans ist höher als bei der externen perkutanen Bestrahlung der Prostata. Im Zuge von technischen Innovationen, das heißt Verbesserung der Seed-Qualität, der Implantationsmethode und der Bestrahlungsplanung konnten sich die Behandlungsergebnisse der Brachytherapie stetig verbessern. Mittlerweile haben randomisierte Kontrollstudien gezeigt, dass beim Niedrig-Risiko Prostatakarzinom kein Unterschied im onkologischen Therapieerfolg zwischen radikaler Prostatektomie und LDR-Brachytherapie besteht.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der LDR-Brachytherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms. Primärer Endpunkt ist das biochemische, rezidivfreie Überleben der Patienten als Parameter für die onkologische Wirksamkeit der Therapie bei einer multizentrischen Kohorte von 733 Patienten.

1.1 Allgemeines zum Prostatakarzinom

Das Prostatakarzinom ist in Deutschland laut eines Berichts des Robert-Koch Instituts mit 64.250 Neuerkrankungen pro Jahr der häufigste maligne Tumor des Mannes [1]. 22,7% aller diagnostizierten männlichen Tumore sind Prostatakarzinome. Mit einer Mortalität von 11,6% ist das Prostatakarzinom die zweithäufigste Krebstodesursache in Deutschland [2]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren und liegt im Bereich des allgemeinen Krebserkrankungsalters. Ursachen und beeinflussende Faktoren des Prostatakarzinoms sind weitestgehend ungeklärt. Als Risikofaktor belegt sind an Prostatakarzinom erkrankte unter nahen Angehörigen, Alter und Lebensort. Die fünf-Jahre-Überlebensrate des Prostatakarzinoms lag zu Beginn der 1980er Jahre bei 70% und ist bis 2014 auf 89% angestiegen und bis dato konstant [2]. Mit 95% stellen Adenokarzinome mit Ursprung in glandulären Epithelzellen der Prostata die große Mehrheit der Tumore dar [3]. Der Entdifferenzierungsgrad der Zellen bildet die Grundlage des histopathologischen Gradings und wird als Gleason Score angegeben.

Aus den altersspezifischen Erkrankungsdaten in Deutschland (s. Abbildung 1) wird ersichtlich, dass das Prostatakarzinom eine Erkrankung des älteren Mannes ist. Wo das Prostatakarzinom mit unter 40 Jahren eine ausgesprochene Seltenheit darstellt, steigt das Risiko mit zunehmendem Alter deutlich an. Die altersbezogenen Erkrankungsdaten sind in Europa und weltweit sehr ähnlich, sodass auch außerhalb von Deutschland meistens ältere Männer betroffen sind. Ein Anstieg der Inzidenz seit 1980 kann größtenteils auf den Einsatz neuer Methoden in der Diagnostik, zum Beispiel die verbreitete Anwendung des Serum-PSA-Tests, zurückgeführt werden [2].

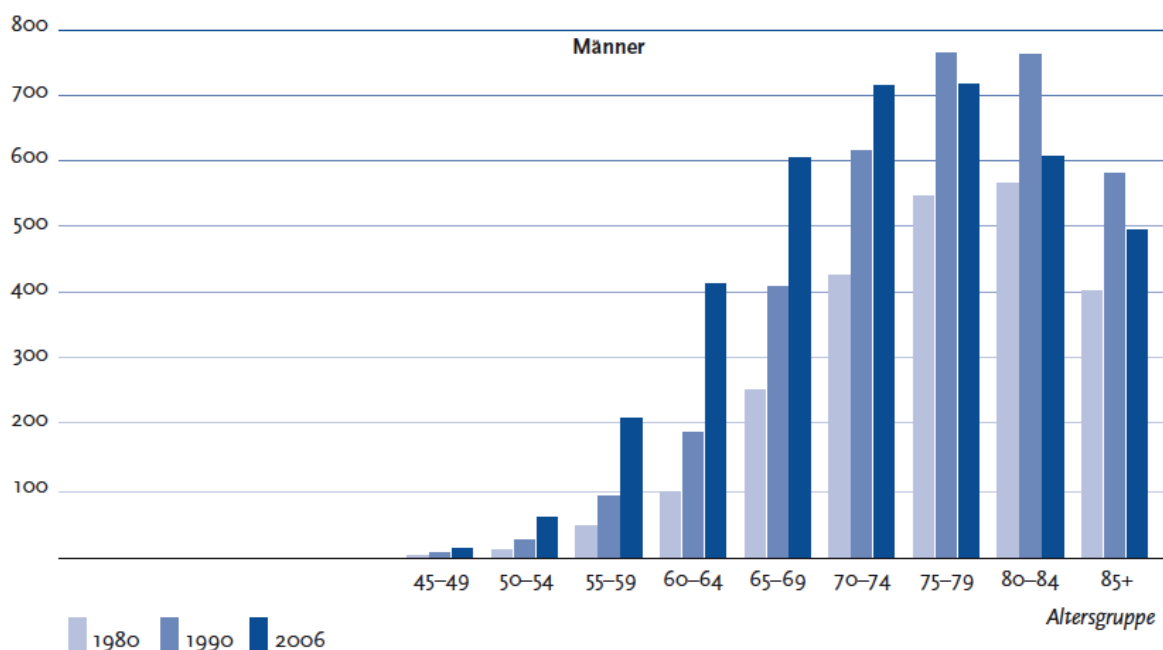


Abb.1: Altersspezifische Erkrankungsdaten in Deutschland für die Jahre 1980, 1990 und 2006; Quelle: 2019 „Krebs in Deutschland“, Hrsg.: Robert-Koch-Institut

Laut einer Autopsie-Studie aus den USA wären schätzungsweise 50% der im Zuge von PSA-Tests diagnostizierten Prostatakarzinome zu Lebzeiten unentdeckt geblieben. Häufig kam es vor, dass das Prostatakarzinom als Zufallsbefund bei der Autopsie festgestellt wurde, ohne zu Lebzeiten eine klinische Manifestation vorgewiesen zu haben. Die Prävalenz latenter Prostatakarzinome lag bei Männern über 85 Jahren bei 72% [4].

1.2 Pathohistologie und Stadieneinteilung

Beim Prostatakarzinom handelt es sich in ca. 95% der Fälle um Adenokarzinome, die aus sekretorischem Drüsenepithel der Prostata entstehen. Bezüglich der anatomischen Lage, entstehen 75-80% der Karzinome in der peripheren Zone und 20-25% in der transitionalen Zone der Prostata (Einteilung nach McNeal) [5][6], letztere werden auch als Transitionalzonenkarzinom bezeichnet. Die restlichen anatomischen Zonen der Prostata sind nur sehr selten betroffen.

Epitheliale Tumore	Glanduläre Neoplasien azinäres Adenokarzinom prostatistische intraepitheliale Neoplasie intraduktales Karzinom duktales Karzinom Urothelkarzinom platteneitheliale Neoplasien adenosquamöses Karzinom Platteneithel Karzinom Basalzellkarzinom
Neuroendokrine Tumore	Adenokarzinom mit neuroendokriner Differenzierung gut differenzierter neuroendokriner Tumor kleinzelliges neuroendokrines Karzinom großzelliges neuroendokrines Karzinom
Sehr seltene Tumore	mesenchymale Tumoren hematolympheide Tumoren verschiedenes wie z.B. Melanome, Nephroblastome

Tabelle 1: Übersicht über die WHO-Einteilung der Prostatakarzinome in ihre histologische Entität [5]

Der Gleason-Score gilt als einer der wichtigsten Parameter für die individuelle Prognose und Therapieplanung eines Patienten. Von vielen vorgeschlagenen Grading-Klassifikationen hat sich das von Donald Gleason durchgesetzt [7].

Seit seiner Einführung in den 1960er Jahren hat es eine Vielzahl an Modifikationen und Weiterentwicklungen erfahren, um ein präzises Prognoseinstrument zu entwickeln. Heute gilt der Gleason-Score als der Gold-Standard in der Diagnostik des Prostatakarzinoms [8]. Der histomorphologische Entdifferenzierung wird in fünf Grade stratifiziert. Verschiedene Wachstumsmuster treten häufig parallel auf, weswegen die primär und sekundär vorherrschenden Wachstumsmuster benannt und anschließend addiert werden, um den Gleason-Score eines Patienten zu berechnen.

So ergeben sich Gleason-Scores zwischen 2 und 10, wobei ein Wert von 2 physiologisch gesundem Prostatagewebe entspricht. Ein Wert von 10 entspricht einem Hochrisiko-Prostatakarzinom mit Nekrosen und soliden Wachstumsmustern, stark entdifferenziertem Gewebe mit einhergehender schlechter Prognose.

Mehrere Studien belegen, dass Pathologen fast keine Gleason-Scores im Bereich zwischen 2 bis 5 vergeben, wenn ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird. Die meisten histologischen Befunde liegen zwischen 6 und 10. Somit ist der Gleason-Score 6 (3+3) häufig der niedrigste Gleason-Score, der von Pathologen vergeben wird, wenn ein Prostatakarzinom vorliegt [9]. Aus der letzten ISUP Consensus Konferenz 2014 wurden weitere Änderungen an dem Gleason-System vorgeschlagen. Die wichtigste Veränderung der letzten Konferenz ist die Einführung eines neuen Systems, in dem die Gleason-Scores zwischen 6 und 10 auf fünf Gleason Graduierungs-Gruppen, aufgeteilt werden. Die Graduierungs-Gruppe 1 hat das niedrigste Risiko und die Graduierungs-Gruppe 5 somit das höchste. Zum Beispiel entspricht ein Gleason 6 (3+3) Karzinom der Gleason-Gruppe 1 und ein Gleason-Score von 9 (4+5) der Gleason-Gruppe 5. Gleason-Score 7b Karzinome weisen signifikant schlechtere Prognosen auf, weswegen eine Aufteilung des intermediären Risikobereichs durchgeführt wurde. Um eine bessere Risiko-Stratifizierung zu erreichen, wurde Gleason-Score 7a und 7b voneinander getrennt einer Gleason-Gruppe zugewiesen (siehe Abb. 3). Studien konnten eine höhere prognostische Genauigkeit für die Stratifizierung anhand der Gleason-Gruppen zeigen und ist seit 2016 von der World Health Organisation (WHO) anerkannt [8].

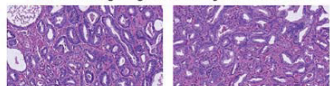
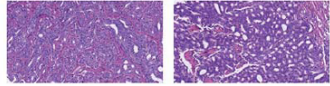
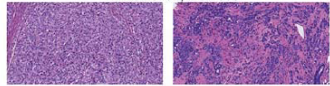
Gleason-Muster	Gleason Score, Risikogruppen und ISUP 2014/ WHO 2016 Grade Groups		
<p>Gleason-Muster ≤3 Nur eindeutig singuläre, wohlgeformte Drüsen</p> 	Gleason score 3+3=6	Grade Group 1	niedriges Risiko
<p>Gleason-Muster 4 Ungenügend geformte, fusionierte Drüsen; Glomerulation; alle kribriformen Muster</p> 	Gleason score 3+4=7a	Grade Group 2	intermediäres Risiko
	Gleason score 4+3=7b	Grade Group 3	
<p>Gleason-Muster 5 Solide Zellnester; Trabekel; Einzelzellen; Nekrose</p> 	Gleason score 3+5=8	Grade Group 4	hohes Risiko
	Gleason score 5+3=8		
	Gleason score 4+4=8		
	Gleason score 4+5=9	Grade Group 5	
	Gleason score 5+4=9		
	Gleason score 5+5=10		

Abb.2 Das neue ISUP 2014/ WHO 2016 Prostatakarzinom-Grading – Status quo 5 Jahre nach seiner Einführung; Hrsg.: Thieme

Diese Klassifizierung nach der 8. Auflage der Union international contre le cancer (UICC) 2017 bezieht sich lediglich auf das Adenokarzinom [10]. Die Stadien T1-2 N0 M0 fallen unter die Bezeichnung lokal begrenztes Prostatakarzinom. Die Stadien T3-4 N0 M0 gehören zu den lokal fortgeschrittenen und N1 und/oder M1 zu den fortgeschrittenen beziehungsweise den metastasierten Prostatakarzinomen [11].

TNM	Ausdehnung	klinische Einteilung
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
T0	Kein Anhalt für Primärtumor	
T1	Klinisch in Bildgebung oder Tastbar nicht erkennbarer Tumor: T1a: zufälliges Prostatakarzinom in <5% des untersuchten Präparats (nach TUR-P) T1b: Prostatakarzinom in >5% des untersuchten Präparats (nach TUR-P) T1c: Prostatakarzinom durch Stanzbiopsie aufgrund von PSA-Erhöhung	Lokal begrenztes Prostatakarzinom
T2	Tumor auf Prostata begrenzt und Kapsel intakt: T2a: <50% eines Seitenlappens T2b: >50% eines Seitenlappens T2c: Befall beider Seitenlappen	
T3	Prostatakapsel durchbrochen: T3a: Extrakapsuläre Ausbreitung T3b: Samenblaseninfiltration	Lokal fortgeschrittenes Prostatakarzinom
T4	Tumor ist fixiert oder Infiltration von Nachbarorganen: Harnblase, Rektum, Schließmuskel oder Beckenwand	
NX	Regionären Lymphknoten können nicht beurteilt werden	Fortgeschrittenes bzw. metastasiertes Prostatakarzinom
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen vorhanden	
N1	Regionäre Lymphknotenmetastasen	
MX	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden	
M0	Keine Fernmetastasen vorhanden	
M1	Fernmetastasen	
	M1a: nichtregionäre Lymphknotenmetastasen M1b: Knochen M1c: andere Lokalisation	

Tabelle 2: Klassifikation nach der 8. Auflage der Union international contre le cancer (UICC) 2017 des Adenokarzinoms der Prostata

Das Fortschreiten des Prostatakarzinoms wird von dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) in 4 Stadien eingeteilt.

NCCN-Stadium	TNM
Stadium I	Bis T2a
Stadium II	T2b oder T2c
Stadium III	T3
Stadium IV	T4, N1 und/oder M1

Tabelle 3: Prostatakarzinomstadien nach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Klassifikation

1.3 Diagnostik des Prostatakarzinoms

Zur Basisdiagnostik des Prostatakarzinoms gehören die digital-rektale Untersuchung (DRU), die Bestimmung des prostata-spezifischen Antigen-Wertes (PSA) und bei Verdacht auf ein bestehendes Prostatakarzinom die histologische Bestätigung durch eine Biopsie der Prostata. Bildgebende Verfahren wie die Computertomographie (CT), Positronen-Emissions-Tomographie (PET-CT), Knochenszintigraphie eignen sich zur Ausbreitungsdiagnostik und kommen bei Verdacht auf eine metastasierte Erkrankung zum Tragen.

Die DRU ist eine Standarduntersuchung der ärztlichen Tätlichkeit und wird in anderen Fachbereichen der Medizin wie Allgemeinchirurgie, Traumatologie und Gastroenterologie ebenfalls angewendet. Die DRU verfügt je nach Autor über eine Sensibilität von 51-67%, eine Spezifität von 91-96% bei einem positiven prädiktiven Wert von 20-36% und einem negativ prädiktiven Wert von 98-99% [12]. Die DRU stellt eine schnelle und einfach durchzuführende Untersuchung dar, die eine grobe Orientierung bietet. Als alleinige Maßnahme zur Diagnostik eines Prostatakarzinoms ist die DRU jedoch nicht ausreichend. Ab einem Alter von 45 Jahren, oder bei bestehenden Risikofaktoren schon mit 40, kann die DRU in Verbindung mit der Bestimmung des prostata-spezifischen Antigen Werts zur Früherkennung angeboten werden [11].

Das Prostata-Spezifische Antigen (PSA) ist ein von der Prostata synthetisiertes Glykoprotein. Es ist eine Serinprotease und dient der Verflüssigung des Ejakulats, ohne PSA würde das Ejakulat verklumpen und die Spermien wären bewegungsunfähig. Zu der Entdeckung des PSA haben viele Wissenschaftler beigetragen, 1979 gelingt es Ming C. Wang zum ersten Mal das PSA aus Seminalplasma zu isolieren. PSA besteht aus 237 Aminosäuren und hat ein molekulares Gewicht von ca. 26 kDa [13]. Das PSA wird ausschließlich von der Prostata synthetisiert und stellt einen organ-spezifischen Marker dar. Abgesehen vom Seminalplasma und Ejakulat wird das PSA auch an das Blut abgegeben, dort ist es messbar und hat eine Halbwertszeit von 2-3 Tagen.

Papsidero et al. gelang es, 1980, PSA aus dem Blutserum von Prostatakarzinom Patienten zu isolieren und legte damit den Grundstein für die PSA-Diagnostik. Im Zuge dieser Entdeckung wurde die Anwendbarkeit und Effektivität zur Früherkennung und Verlaufskontrolle mit der Verwendung von PSA- Tests geprüft [14].

In der von Stamey et al. durchgeführten Studie, um PSA als Tumormarker und Verlaufsparemeter zu prüfen, konnte gezeigt werden, dass der Anstieg des Serum-PSA-Werts mit dem Fortschritt eines Prostatakarzinoms und dem Tumolvolumen korrelieren. Zusätzlich konnte beobachtet werden, dass bei Prostatakarzinom Patienten nach einer Prostatektomie die Serum-PSA-Werte unter die Nachweisgrenze fielen. Im Rahmen dieser Ergebnisse wurde das PSA als Tumor-Marker zum Nachweis von Residual- oder Rezidiv Tumoren nach kurativ intendierter Therapie , wie zum Beispiel radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie eingesetzt [15].

Dementsprechend hat die Verwendung und Beliebtheit des PSA-Test im Verlauf der 1980er Jahre stark zugenommen, was sich auch in der Inzidenz des Prostatakarzinoms widerspiegelt. Die PSA-Bestimmung ist für die Nachsorge bei Patienten mit einem Prostatakarzinom nach einer kurativ intendierten Therapie empfohlen [11].

Zusammen mit der PSA-Testung und der DRU gehört die transrektale Ultraschallkontrolle der Prostata zu Basisdiagnostik beim Prostatakarzinom. Durch die TRUS kann die Prostata und die anatomischen Zonen in der longitudinalen und transversalen Ebene dargestellt werden. Bis heute konnten keine einheitlichen typischen morphologischen Kriterien für das Prostatakarzinom zusammengestellt werden. Bösartige Tumoren stellen sich in den meisten Fällen als echoarme Areale dar, können aber auch echoreich oder echogleich imponieren. Wobei echoarme Areale von entzündlichen Abszessen, Infiltrationen, glandulär-stromalen Hyperplasien und Zysten differenziert werden müssen. Aufgrund vieler möglicher Differenzialdiagnosen ist bei einem verdächtigen echoarmen Befund eine Stanzbiopsie empfohlen. Der transrektale Ultraschall bietet sich besonders für bild-gesteuerte Interventionen an, wie z.B. die Prostatabiopsie und interstitieller Strahlentherapie (z.B. LDR-Brachytherapie) [16].

Eine Biopsie der Prostata ist zur pathologischen Beurteilung bei bestehendem Verdacht auf ein Prostatakarzinom zwingend erforderlich. Indiziert ist eine Biopsie der Prostata laut S3-Leitlinie bei einer PSA-Erhöhung von $\geq 4\text{ng/ml}$ (Erstbefund), karzinomverdächtigem Tastbefund und bei einem auffälligen Anstieg des PSA Werts in einer Nachuntersuchung im Rahmen der Früherkennung. Standardmäßig wird eine Stanzbiopsie durchgeführt, dies ist ein operativer Eingriff der ambulant sowie stationär erfolgen kann. Die Prostata kann hierbei in Steinschnittlage entweder perineal oder transrektal biopsiert werden. Empfohlen ist die standardisierte Entnahme von zehn bis zwölf Proben unter transrektaler Ultraschall Kontrolle [11].

Es gibt eine Vielzahl an Stratifizierungssystemen für die Risikogruppen beim Prostatakarzinom. Von der EAU und der AUA wird das Harvard Klassifizierungssystem von Anthony D'Amico verwendet [17]. Das Stratifizierungssystem bietet ein präzises Prognosetool und zusätzlich findet anhand der D'Amico -Kriterien eine Stratifizierung der Patienten zur Therapiewahl im Rahmen der Strahlentherapie statt (Mono- vs. Kombitherapie vs. HDR-Brachytherapie)

niedriges Risiko	T1–T2a <u>und</u> Gleason-Score < 6 <u>und</u> PSA < 10 ng/ml
intermediäres Risiko	T2b <u>und/oder</u> Gleason-Score 7 <u>und/oder</u> PSA 10 – 20 ng/ml
hohes Risiko	>T2c <u>oder</u> Gleason-Score 8-10 <u>oder</u> PSA > 20 ng/ml

Tabelle 4: D'Amico Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms

1.4 Die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms

Zusammenfassend lässt sich die Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in drei Säulen einteilen. Die Aktive Überwachung (eng.: Active Surveillance), Strahlentherapie und operative Entfernung der Prostata. Grundsätzlich steht für die Entscheidung einer Therapie der Patientenwunsch im Vordergrund. Die ausführliche Aufklärung des Patienten über die etablierten Therapiemodalitäten und deren Vor- und Nachteile ist daher essenziell für die Entscheidung des Patienten. Zusätzlich zum Patientenwunsch sind Alter, Lebenserwartung und Komorbiditäten, Gleason Score, initialer PSA Wert und Tumorstadium wegweisend für eine differenzierte Entscheidung. Im Folgenden werden Active Surveillance und radikale Prostatektomie lediglich skizziert und im Anschluss wird vermehrt auf die Strahlentherapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms eingegangen.

1.4.1 Aktive Überwachung (eng. „Active Surveillance“)

Die Aktive Überwachung oder englisch Active Surveillance (AS) Strategie umfasst eine kontinuierliche Beobachtung von Prostatakarzinompatienten mittels Prostatabiopsie, regelmäßiger PSA-Testung und digitaler rektaler Untersuchung. AS wird aktuell für alle Patienten mit einem initialem PSA-Wert von $\leq 10\text{ng/ml}$, Gleason Score ≤ 6 und T-Stadium cT1 und cT2a empfohlen. Darüber hinaus sind zwei weitere Voraussetzungen für die Aktive Überwachung das Vorhandensein von ≤ 2 positiven Stanzen sowie ein Befall von $\leq 50\%$ pro Stanze. Praktisch gesehen wird bei AS in 3-monatigen Abständen eine PSA-Messung durchgeführt, die dann bei stabil bleibenden PSA-Werten alle 6 Monate erfolgt. Hierzu sollten in den ersten drei Jahren regelmäßige Prostatabiopsien durchgeführt werden. Findet eine PSA-Progression unter AS statt und ist somit mit einem Fortschreiten des Tumors zu rechnen, müssen der Ausgangslage entsprechend weitere geeignete Therapieschritte eingeleitet werden [11].

1.4.2 Radikale Prostatovesikuloektomie

Bei dieser Operation wird die krankhafte Prostata mit Samenblasen, Samenleiter chirurgisch entfernt. Anschließend werden Blasen Hals und Urethra anastomosiert. Die Prostatektomie gilt beim Prostatakarzinom als Standardbehandlung und verschiedene schonende Techniken für die Entfernung der Prostata (z.B. laparoskopische und robotergestützte Verfahren) wurden mit der Zeit entwickelt und optimiert. Sie ist fester Bestandteil der aktuellen Leitlinien und wird zur Therapie des Prostatakarzinoms in allen Risiko Gruppen empfohlen. Je nach diagnostiziertem pTNM-Stadium weisen 78,1 – 97,2% der Patienten ein klinisch progressionsfreies Überleben auf [18]. Die radikale Prostatektomie ist ein onkologisch sicheres Verfahren und wird in Deutschland im Vergleich zu anderen Behandlungsmethoden am häufigsten durchgeführt. Zwischen 2004 und 2011 wurden 65-70% aller Patienten mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom mit einer radikalen Prostatektomie behandelt. Im Vergleich der

Therapietrends zwischen Deutschland und den USA wird die Strahlentherapie in den USA deutlich häufiger durchgeführt als die radikale Prostatektomie siehe Abb.2) [19]. In Deutschland wurde eine Strahlentherapie im abgebildeten Zeitraum bei nur ca. 10% der Patienten durchgeführt, befindet sich jedoch in einem Aufwärtstrend. Wird in der postoperativen histologischen Untersuchung der entnommenen Prostata ein lokal fortgeschrittenes Stadium oder Lymphknotenmetastasen diagnostiziert wird die operative Behandlung mit Hormon- oder Strahlentherapie ergänzt.

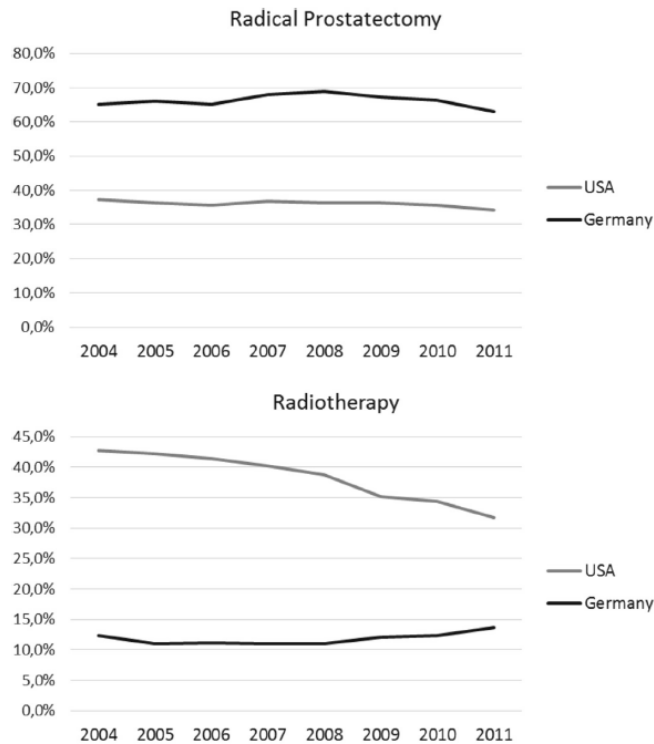


Abb.3 Hager et al. Integrated prostate cancer centers might cause an overutilization of radiotherapy for low-risk prostate cancer: A comparison of treatment trends in the United States and Germany from 2004 to 2011

1.4.3 Strahlentherapie

Die Strahlentherapie stellt auch außerhalb der Urologie eine der therapeutischen Hauptsäulen der Onkologie dar und wird in kurativer und palliativer Intention verwendet. In der Verwendung der Strahlentherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom kann im Wesentlichen zwischen der perkutanen externen Bestrahlung und der interstitiellen Brachytherapie unterschieden werden. Bei der externen Bestrahlung wird die Strahlung durch einen Teilchenbeschleuniger künstlich erzeugt und von außen auf das Zielorgan gerichtet und bei der interstitiellen Brachytherapie wird die Strahlenquelle, bestehend aus radioaktiven Elementen, direkt in das Zielorgan eingebracht.

Die am häufigsten verwendete Strahlenart in der Medizin ist die Photonenstrahlung, die entweder durch Teilchenbeschleuniger erzeugt wird oder durch den Zerfall von radioaktiven Elementen entsteht. Die verwendeten ionisierenden Photonenstrahlen umfassen auf dem elektromagnetischen Spektrum die nieder- und hochenergetischen Röntgenstrahlen bis hin zu Gammastrahlen. Elektronenvolt (eV) ist die SI-Einheit, die die Energie eines geladenen Teilchens (z.B. Proton oder Elektron) beschreibt. Die verwendete Energie in der medizinischen Strahlentherapie kann im keV bis MeV Bereich variieren. Die Energie, die an die durchstrahlte Materie abgegeben wird, entfaltet ihre Wirkung auf direktem und indirektem Weg [20].

Der Einfluss von ionisierender Strahlung auf lebendige Gewebe oder Zellen wird Strahlenbiologie bezeichnet. Wie chemische und physikalische Wechselwirkungen mit biologischen Einheiten, kann ionisierende Strahlung Änderungen am Erbgut von Zellen erzeugen und durch gehäufte Schädigungen an den Zellen und deren Organellen zum Zelltod und Gewebeuntergang zu führen. Der Zelluntergang ist ein Resultat der Energieübertragung und Ionisierung von Biomolekülen, die zur Strukturveränderung, Beeinträchtigung und Zerstörung führt. Strahleneinwirkung auf eine Zelle finden direkt und indirekt statt. So kommt es zum Beispiel bei der Desoxyribonukleinsäure (DNS), dem Träger der Erbinformation, durch die unmittelbare Strahleneinwirkung zu Radikalbildung am Makromolekül und zur Auflösung der Wasserstoffbrücken, was die Zerstörung der DNS nach sich zieht. Der Zellkern ist besonders Strahlensensibel und die direkte Strahleneinwirkung ist darüber hinaus unabhängig von der Anwesenheit anderer Stoffe im Plasma, wie zum Beispiel Sauerstoff, Wasser oder chemische Radikalfänger, wirksam. Die indirekte Strahleneinwirkung findet, über chemische Sekundärprozesse, in dem in Zellen enthaltenen Plasma und Zellwasser statt. Wasser Moleküle sind aufgrund ihres großen Masseanteils in der Zelle der Hauptwechselwirkungspartner mit ionisierender Strahlung. Die indirekte Strahlenwirkung funktioniert auf Umwegen durch die Bildung von Wasserradikalen, ist aber aufgrund des hohen Wasseranteils in Zellen der dominierende Effekt. Im sogenannten Prozess der Radiolyse, führt die Dissoziation von Wassermolekülen zur Bildung von freien Radikalen. Die freien Wasserradikale diffundieren in ihre Umgebung und reagieren mit benachbarten Biomolekülen, was wiederum die Beeinträchtigung und Zerstörung essenzieller Teile einer Zelle nach sich

zieht. Durch die Anwesenheit von Sauerstoff im Zellplasma wird die Radikalausbeute zusätzlich erhöht. Dieser sogenannte Sauerstoffeffekt beschreibt das Anwachsen der Strahlenwirkung mit steigenden intrazellulären Sauerstoff Konzentrationen.

Im gesamten führt direkte und indirekte Strahleneinwirkung zu:

- Erzeugung von Mutationen im Erbgut
- maligner Entartung von Zellen
- Chromosomenveränderungen
- Zellteilungshemmungen
- Stoffwechseleränderungen innerhalb der Zelle
- Zerstörung oder Veränderung von Membranen und Zellorganellen
- Zelltod

Letzteres stellt den therapeutischen Effekt in der Behandlung von bösartigen Neubildungen der Prostata dar [20].

1.4.4 Perkutane externe Bestrahlung der Prostata

Bei der perkutanen externen Bestrahlung wird die Strahlung meist durch einen Teilchenbeschleuniger künstlich erzeugt. Dabei werden Elektronen auf die gewünschte Geschwindigkeit beschleunigt und erzeugen einen Elektronenstrahl. Um in tiefere anatomische Schichten zu gelangen, wird der Elektronenstrahl auf eine Metallplatte gelenkt, wodurch eine physikalische Reaktion Photonen entstehen. Die entstandene Photonenstrahlung wird anschließend auf den Tumor beziehungsweise das betroffene Organ des Patienten appliziert. Teilchenbeschleuniger als Strahlenquelle besitzen keine radioaktiven Elemente und geben somit nur dann Strahlung ab, wenn sie eingeschaltet sind [20]. Die externe Bestrahlung ist eine Behandlungsoption für das lokal begrenzte wie lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom. Sie ist eine primäre Therapieoption für alle Risikogruppen des lokalbegrenzten Prostatakarzinoms. Der heutige Standard ist eine 3D-konformale Bestrahlung mit einer Gesamtdosis von 74 bis ca. 80 Gray (Gy) in einer Standardfraktionierung von 1,8 – 2 Gy je Sitzung. Bei Patienten mit niedrigem bis mittleren Risikoprofil wird die Kombination mit androgener Deprivationstherapie nicht empfohlen, ist jedoch beim hohen Risikoprofil oder lokal fortgeschrittener Erkrankung standardmäßig empfohlen. Darüber hinaus kann bei Patienten mit hohem Risikoprofil die externe Bestrahlung mit der Brachytherapie kombiniert werden, dies mit einer Dosierung von 100 bis 120 Gy für Jod-Seeds und 45 – 50 Gy perkutan [21].

1.5. Brachytherapie

Wie eingangs erwähnt ist die Brachytherapie eine Methode der Strahlentherapie bei der die Strahlenquelle, in Form von Radioaktiven Isotopen, direkt in das Zielorgan eingebracht werden. Die Brachytherapie kann entweder hochdosiert (i.e. high-Dose-Rate, HDR) oder niederdosiert (low-Dose-Rate, LDR) angewendet werden.

1.5.1 Geschichte der Brachytherapie des Prostatakarzinoms

Im Folgenden ein kompakter Überblick über die Geschichte der Brachytherapie:

1909	Erste Behandlung eines Prostatakarzinoms mit lokaler Bestrahlung, durch das transurethrale Einbringen einer mit Radium beladenen Kapsel in die prostatistische Harnröhre (O. Pasteau und P. Degrais) [22].
1915	Barringer et al. am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) führen die Technik der perinealen Implantation von Radiumnadeln in die Prostata ein, diese erfolgt unter gleichzeitigem transrektalem Tasten der Prostata [23].
1931	Namensgebung „Brachytherapie“ durch Forsell [24].
1960	Erfindung vom Iod-125 beladenen Titanzylinder („Seeds“) zur permanenten Implantation in das Prostatagewebe [25].
1972	Wiederaufnahme des Verfahrens zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms am Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MKSCC). Die Implantation von Einzelseeds erfolgte über eine Laparotomie „blind“ i.e. ohne Planung in die Prostata mit zusätzliche pelviner Lymphadenektomie. Gute Ergebnisse blieben aus, jedoch zeigte sich bei homogener Verteilung der Seeds und einer Gesamtdosis der Prostata von >140 Gy eine gute onkologische Kontrolle [26]. (Whitmore et al.)
1983	Einführung der transrektalen Sonographie bei der Brachytherapie. Bei der Platzierung der Iod-Seeds konnte durch die gleichzeitige Darstellung der Prostata mit einer transrektalen Ultraschallsonde eine höhere Genauigkeit und eine gleichmäßige Verteilung der Seeds innerhalb der Prostata erreicht werden. Außerdem erlaubte diese grundlegende Veränderung eine computergestützte Therapieplanung. Erstmals konnte somit die für den Patienten korrekte Anzahl, Position, Stärke und Verteilung der Strahlenquellen präzise errechnet werden [27]. (Holm et. al)
1986 - 1990	Die Seattle Group optimierte das Verfahren durch TRUS-gesteuerte, Template-gesteuerte und Computer-gestützte Planung mit Echtzeit-Implantation der Seeds. Der fortan sogenannte „Seattle Approach“ lieferte exzellente onkologische Ergebnisse für das lokal begrenzte Prostatakarzinom [28]. (Blasko, Grimm, Sylvester et al.)

<p>2000</p>	<p>Um die Jahrtausendwende wurden mit resorbierbarem Material verkettete Seeds (z.B. RAPID™ Strands) eingeführt. Diese Neuheit ermöglichte die Implantation von mehreren aneinander geketteten Seeds durch eine Punktion. Dies erhöhte die durchschnittlich implantierte Anzahl an Seeds je Patient.</p> <p>Battermann et Al. (2000) führte einen Vergleich zwischen RAPID™ Strands und freien Seeds durch. Mit RAPID™ Strands konnten die Seeds besser platziert werden (siehe Abb. 4), was eine bessere räumliche Verteilung der Strahlendosis (D_{90}) ermöglichte. Zusätzlich kam es zu einer scharfen Reduktion von Seed-Migration [29].</p>
--------------------	--

Tabelle 5: Überblick über die Geschichte der Brachytherapie

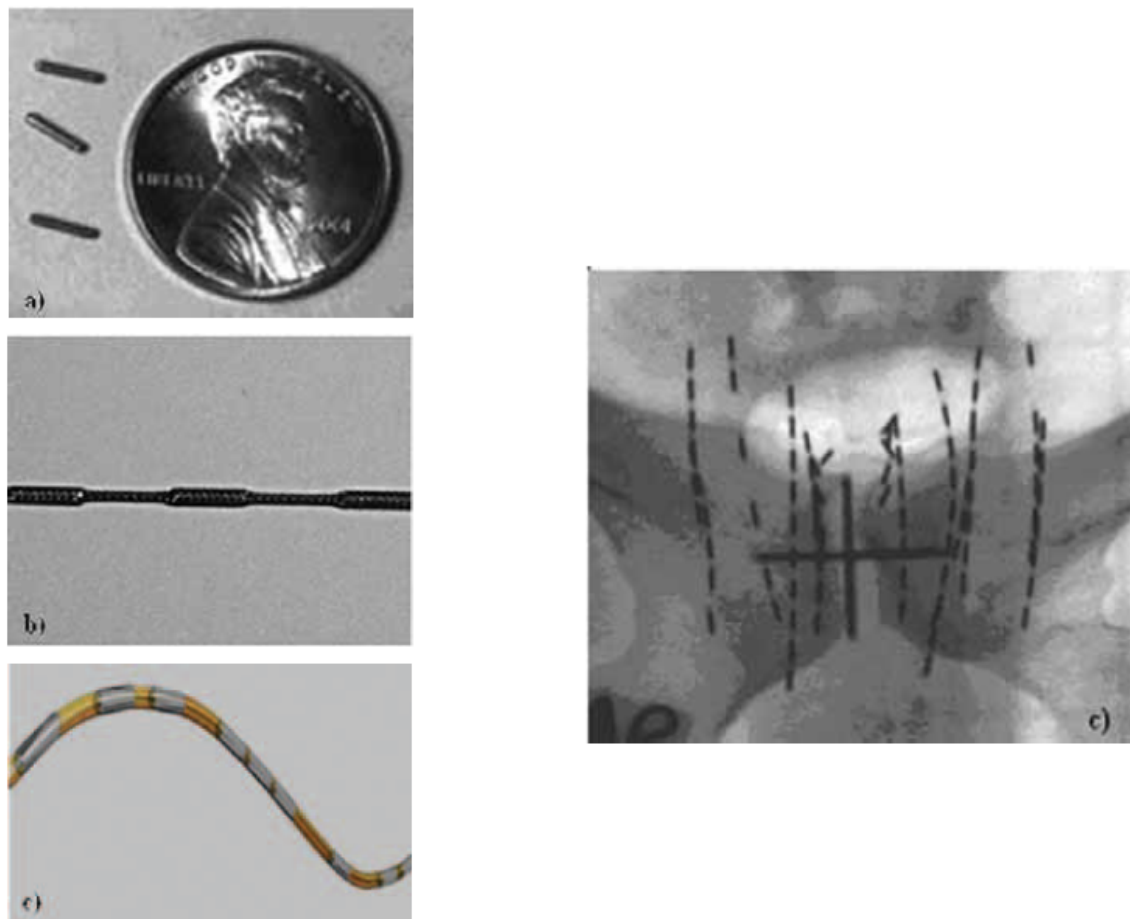


Abbildung 4: Awan et al. Historical review of interstitial prostate brachytherapy (2008). Links: verschiedene Formen von "Stranded"-Seeds. Rechts: Röntgenbild des Beckens nach vollständiger Implantation von Iod-Seeds mit gewünschter homogener Verteilung.

1.5.2 High dose rate (HDR) Brachytherapie

Über Hohlnadeln wird ein radioaktives Isotop (z.B. Iridium-192) in Afterloading-Technik kurzzeitig appliziert. Dies geschieht in Kombination mit perkutaner Bestrahlung zur Dosisaufsättigung. Bei dieser Methode ist die Implantation von permanent Verbleibenden Seeds nicht notwendig. Im Vergleich zur LDR-Brachytherapie kann die Strahlendosis tausendfach höher ausfallen, was eine Dosisescalation ermöglicht. Aus der National Cancer Data Base (NCDB) der USA geht hervor, dass die HDR-Brachytherapie seltener durchgeführt wird als LDR-Brachytherapie. Retrospektive Analysen zeigten ebenfalls eine gute lokale Kontrolle bei Prostatakarzinompatienten, die mit einer HDR-Brachytherapie behandelt wurden. Vergleichende prospektive randomisierte Arbeiten zur HDR- und LDR-Brachytherapie existieren aktuell nicht [30].

1.5.3 Low dose rate (LDR) Brachytherapie

Bei der interstitiellen Brachytherapie wird die Strahlenquelle direkt in das Zielorgan eingebracht. Die Strahlenquelle hierbei besteht aus radioaktiven Elementen, die durch den Zerfallsprozess Gammastrahlung direkt in das umliegende Zielgewebe abgeben. Dabei ist die lokal abgegebene Strahlendosis deutlich höher als bei der externen perkutanen Bestrahlung der Prostata. Der Eingriff hat eine Dauer von etwa einer Stunde und kann ambulant sowie stationär mit einer Übernachtung erfolgen. Postoperative Rehabilitationsmaßnahmen sind in den meisten Fällen nicht notwendig.

Bei der Low-Dose-Rate (LDR) Brachytherapie wird meist mit den radioaktiven Isotopen Iod-125 (I^{125}) oder Palladium-103 (Pd^{103}) gearbeitet. Welche in sogenannten „Seeds“ enthalten sind und über dünne Hohlnadeln transperineal in die Prostata eingebracht werden, wo sie permanent verbleiben.

Zelefski et Al. haben in einer multizentrischen Langzeitstudie unter anderem die Isotope in ihrer onkologischen Wirksamkeit verglichen. Dort hat sich gezeigt, dass bei Strahlendosen von ≥ 130 Gy für I^{125} und ≥ 115 Gy für Pd^{103} kein wesentlicher Unterschied zwischen den verwendeten Isotopen besteht, die Patienten beider Gruppen wiesen eine ähnliche biochemische Rezidivfreiheit auf. Das Isotop, das am häufigsten verwendet wird ist Iod-125 (I^{125}), jedoch fehlen randomisierte Kontrollstudien, um diese Aussage der Gleichwertigkeit der Isotope zu untermauern [31].

Der physikalische Vorteil dieser Methode liegt in der vergleichsweise niedrigen Aktivität von I^{125} bei einer Energie von 0,028 keV. I^{125} hat eine Halbwertszeit von circa 60 Tagen und zerfällt zu Tellur (Te^{125}). Durch die Kernumwandlung wird Energie als Photon frei. Der Radioaktive Zerfall braucht insgesamt ein Jahr, wobei der größte Anteil an Radioaktivität innerhalb der ersten sechs Monate verloren geht [32].

1.5.4 Indikationen

Indiziert ist die LDR-Brachytherapie bei Patienten mit einem bioptisch gesichertem lokal begrenzten Prostatakarzinom. Die deutsche S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms für Onkologie empfiehlt die LDR-Brachytherapie für Prostatakarzinom Patienten mit niedrigem Risiko [21]. Die Leitlinie der European Association of Urology (EAU) empfiehlt die LDR-Brachytherapie für Patienten mit einem niedrigen sowie intermediären Risiko. Beim intermediären Risiko jedoch nur bei Patienten mit einem Gleason Score von 7a und einem Anteil an karzinom-positiven Stanzbiopsien von $\leq 30\%$ [33].

Die American Brachytherapy Society (ABS) hat zuletzt 2012 eine Leitlinie zur Brachytherapie publiziert, die Empfehlungen zur Indikationsstellung, Therapie, Isotopen, Strahlendosis sowie zur peri- und postoperativen Versorgung enthält [34].

1.5.5 Strahlendosis

Ob ein Langzeiterfolg durch eine Brachytherapie erzielt werden kann hängt maßgeblich davon ab, ob eine ausreichende Strahlendosis erzielt wird und ob diese das Zielvolumen im ausreichenden Maß erreicht. Ein wichtiger therapeutischer Parameter ist dabei der von Stock et Al. konzeptualisierte D_{90} Wert. D_{90} beschreibt die Strahlendosis (in Gray, Gy), die 90% des Prostatavolumens erfasst [35].

Studien haben beschrieben, dass diese Isodose in Form des D_{90} Werts stark mit den onkologischen Ergebnissen korreliert [36,37]. Die von der ABS empfohlene Isodosis für eine Monotherapie mit ^{106}Ir liegt zwischen 140 und 160 Gy. In Kombination mit einer externen perkutanen Bestrahlung sollte die Strahlendosis zwischen 108 und 110 Gy liegen [34]. Die deutschen S3 Leitlinien empfehlen für die Monotherapie 145 Gy. Die Leitlinien der European Association of Urology empfehlen ebenfalls 145 Gy.

1.5.6 Absolute und relative Kontraindikationen

Kontraindiziert ist eine kurativ intendierte Brachytherapie bei multimorbiden Patienten mit einer unzureichenden Lebenserwartung. Zum Beispiel sind multimorbide Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand und den einhergehenden unakzeptablen Risiken für eine Operation nicht geeignet. Eine genaue Lebenserwartung wurde durch die ABS bewusst nicht definiert, jedoch kann ein eine geschätzte Lebenserwartung von 10 Jahren oder mehr als Orientierungshilfe dienen. Patienten mit einer metastasierten Erkrankung sind nicht für eine Brachytherapie geeignet. Bei Zustand nach Rektumexstirpation und somit Unmöglichkeit eines transrektalen Ultraschalls der Prostata ist ebenfalls eine absolute Kontraindikation. Große Prostatadefekte infolge transurethraler Resektion machen eine korrekte Implantation der ^{106}Ir -Seeds-Ketten unmöglich [34].

Als relative Kontraindikation werden von der ABS ein International Prostate Symptom Score (IPSS) von ≥ 20 , Restharmengen > 100 ml aufgrund einer subvesikalen Obstruktion, vorangegangene Strahlentherapie des Beckens, große Prostatamittellappen, ein Prostatavolumen von ≥ 60 ml und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn & Colitis Ulcerosa) angegeben [34].

1.5.7 Nebenwirkungen und Komplikationen

Die Brachytherapie hat im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und externen Bestrahlung ein anderes Nebenwirkungsspektrum. Im Vergleich zur externen perkutanen Bestrahlung der Prostata zeigen sich bei der Brachytherapie signifikant weniger Nebenwirkungen des Darmtrakts, wohingegen die urogenitale Toxizität bei der Brachytherapie höher ist. Hier zeigen sich signifikant höhere post-interventionelle Katheterisierungsraten. Verglichen mit der radikalen Prostatektomie zeigte sich im Bereich der Harninkontinenz und sexueller Zufriedenheit statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Brachytherapie [38].

Die frühzeitig abgebrochene SPIRIT-Studie hat unter anderem die Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie und Brachytherapie verglichen. Laut der post-interventionellen Befragungen der Patienten ergab sich ein signifikanter Unterschied im Bereich der Inkontinenz und sexuellen Zufriedenheit zugunsten der Brachytherapie [39].

Nebenwirkungen, die häufig nach einer Brachtherapie beobachtet werden sind Dysurie, Pollakisurie, abgeschwächter Harnstrahl und vermehrte Nykturie. Diese werden bei 1,5 – 22% der Patienten beobachtet und treten meistens während der ersten Monate nach der Implantation auf. 90% der Patienten „normalisieren“ sich innerhalb von einem Jahr [40,41]. Das Risiko einer akuten Harnverhaltung ist abhängig vom Prostatavolumen und prä-interventionellem International Prostate Symptom Score (IPSS-Score). Rektale Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Krämpfe, erhöhte Frequenz oder Blutungen treten in 1- 21,4% der Fälle auf und sind abhängig von der Strahlenbelastung des Rektums [42][43][44]. Die Wahrscheinlichkeit die erektile Funktion zu erhalten, liegt nach einer Brachytherapie bei 50-86% [32].

Eine spezifische Komplikation der Brachytherapie ist die Seed-Migration. Hierbei können implantierte Seeds in den extraprostatatischen Raum migrieren und ubiquitär gefunden werden. Es wurden Fälle von Einzel-Seeds in Herzkammern, Koronargefäßen, Lunge, Blase, Spinalkanal & Varikozelen beschrieben. Zum einen könnte es durch einen verloren gegangenen Seed zum Abfall der Strahlendosis innerhalb der Prostata kommen. Weiterhin könnte es zu Strahlenpneumonitis, Karzinogenese oder Herzinfarkten kommen. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Vorkommen von Seed-Migration mit steigender Anzahl von Einzel-Seeds häuft. Gegenteilig wurde bei der Implantation von „Stranded-Seeds“ kaum Seed-Migrationen beobachtet. Eine Studie zeigte eine Seed-Migrations-Rate von 0,9% bei der Verwendung von Vicryl-Stranded-Seeds (Siehe Abb. 4) [45].

1.5.8. Fragestellung

Bisher herrscht Unklarheit über das optimale Behandlungsverfahren beim lokal begrenzten Prostatakarzinom [46]. Bis heute verfügen wir in Europa nur über zwei abgeschlossene randomisierte prospektive Kontrollstudien, die die LDR-Brachytherapie mit der radikalen Prostatektomie hinsichtlich der onkologischen Ergebnisse untersucht haben. Diese beiden Studien sollen hier in Kürze dargestellt werden:

Die erste im Jahr 2009 publizierte, prospektive randomisierte Studie von Giberti et al., untersuchte im Zeitraum zwischen 1999 und 2002 200 Patienten mit Prostatakarzinomen des niedrigen Risikoprofils (Gleason Score ≤ 6 , iPSA ≤ 10 ng/ml und T1c oder T2a). Die Kohorte wurde in einen „radikale Prostatektomie-Arm“ (Gruppe 1) und „Brachytherapie-Arm“ (Gruppe 2) randomisiert und entsprechend therapiert. Der mediane Nachbeobachtungszeitraum lag bei 68,2 Monaten. Ein Therapieversagen i.e. „biochemical failure“ wurde in der Prostatektomie-Gruppe Anstieg des PSA-Werts um $>0,2$ ng/ml als Therapieversagen definiert. Bei der Brachytherapie wurde ein Anstieg um >2 ng/ml nach einem zuvor gemessenen Nadir bei der Brachytherapie definiert. Das PSA-freie Überleben (auf Englisch: „biochemical relapse free survival, kurz: bRFS) der beiden Gruppen lag nach 5 Jahren, bei 91% bei Gruppe 1 und 91,7% bei Gruppe 2 [47].

In der zweiten randomisierten prospektiven Studie von Giberti et al., die 2017 publiziert wurde, untersuchte man analog zu seiner 2009 publizierten Studie die onkologischen Ergebnisse von Prostatakarzinom-Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko. In dieser Folgestudie wurde robotisch-assistierte Prostatektomie mit LDR-Brachytherapie verglichen. Die 165 Patienten dieser Studie wurden im Zeitraum von 2012-2014 rekrutiert und entsprechend randomisiert. Auch hier zeigten sich vergleichbare PSA-freie Überlebensraten der beiden Gruppen von 96,1% für die LDR-Brachytherapie und 97,4% für die robotisch-assistierte laparoskopische Prostatektomie. Bei einem p-Wert von 0,35 zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen [48].

Aus beiden Studien ging hervor, dass für das Niedrig-Risiko Prostatakarzinom exzellente onkologische Ergebnisse erzielt wurden, bei denen sich kein wesentlicher Unterschied im bRFS zwischen LDR-Brachytherapie und radikaler Prostatektomie zeigte. Bezüglich des Vergleiches der verschiedenen Therapiemodalitäten beim lokal begrenzten Prostatakarzinom, sind die von Giberti et al. durchgeführten Studien die einzigen randomisierten prospektiven Studien, die abgeschlossen wurden. Andere randomisierte Kontrollstudien (eng.: „randomized control trials“ , kurz: RCT), wie die START-, SABRE-, SPIRIT- und PREFERE- Studien wurden aufgrund von Rekrutierungsproblemen abgebrochen [39,46,49,50].

Laut der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AMWF) S3 Leitlinie 2021 zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms, wird die LDR-Brachytherapie als eine alternative Behandlungsoption beim Niedrig-Risiko Prostatakarzinom empfohlen. Diese Empfehlung gilt somit ausschließlich für ein Gleason 6 (3+3) Prostatakarzinom mit einem initial PSA ≤ 10 ng/ml. Hier herrscht eine Diskrepanz zur Leitlinie der European Association of Urology (EAU), die die Brachytherapie bei einem Gleason Score von 7a (3+4) ebenfalls empfiehlt [33].

Die Empfehlungen der deutschen Leitlinie basiert auf eine durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) durchgeführte Risiko-Nutzen Analyse, die im September 2020 herausgegeben wurde. Bereits dort wurde die Anwendung der LDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom mit einem Gleason Score von 7a kontrovers diskutiert [38].

In Deutschland wurden bisher noch keine Langzeitergebnisse zur onkologischen Sicherheit der LDR-Brachytherapie publiziert. Die ersten Langzeitergebnisse zur LDR-Brachytherapie aus dem deutschsprachigen Raum kamen 2020 aus der Schweiz. In einer prospektiven multizentrischen Studie von Viktorin-Baier et al. wurden 1291, mit einer LDR-Brachytherapie behandelten Patienten der niedrigen und intermediären Risikogruppe hinsichtlich des onkologischen und funktionellen Ergebnisses untersucht. Die Patienten wurden in einem Zeitraum von 2004-2018 behandelt und die mediane Nachbeobachtungszeit lag bei 37,1 Monaten. Der primäre Endpunkt war das biochemische rezidivfreie Überleben (eng. biochemical relapse-free survival, bRFS). Das biochemische Rezidiv wurde definiert als ein PSA-Anstieg um $>2\text{ng/ml}$ nach einem zuvor gemessenen Nadir (Tiefstwert), i.e. „Nadir+2“ Definition. Nach 7 Jahren zeigte sich bei der niedrigen Risikogruppe ein bRFS von 94%, sowie 83% für Patienten mit einem intermediären Risiko. Insgesamt zeigte sich die LDR-Brachytherapie als effektive Behandlungsoption bei Patienten mit einem Gleason Score von 6 sowie 7a. Signifikant höhere biochemische Rezidivraten traten bei Gleason 7b (4+3) auf [51].

Die von Viktorin-Baier et al. vorgelegte Studie, die eine gleiche Wirksamkeit für Gleason 6 wie 7a aufweist, veranlasste uns, diese Ergebnisse an einer deutschen Kohorte mit der unten genannten Zielsetzung zu überprüfen.

Daraus ergaben sich für die vorliegende Arbeit folgende Fragestellungen:

- Einflussfaktoren für die Effektivität der LDR-Brachytherapie
- Grenzen der Effektivität der LDR-Brachytherapie
- Sinnvolles Indikationsspektrum für die LDR-Brachytherapie
- Unterscheidet sich die Therapie von anderen Therapieformen?
- Limitationen der Ergebnisse
- Ausblick auf zukünftige Strategien

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Zielsetzung und Zielparameter

Ziel dieser Arbeit ist die Langzeitauswertung onkologischer Ergebnisse der LDR-Brachytherapie als Monotherapie oder in Kombination mit einer adjuvanten perkutanen externen Bestrahlung beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Als primärer Endpunkt wurde das biochemische rezidivfreie Überleben in einer multizentrischen Kohorte untersucht. Die rezidivfreien Überlebensraten wurden anhand des individuellen PSA-Verlaufs der Patienten bestimmt. Diese Arbeit zieht Patienten der intermediären und hohen Risikogruppe (nach D'Amico) hinzu, um die onkologische Wirksamkeit der LDR-Brachytherapie über das niedrige Risikoprofil hinaus zu untersuchen.

2.2 Patientenklientel

Die Daten von 733 Patienten aus zwei Zentren in Deutschland wurden über den Zeitraum von Januar 2004 bis Juni 2019 gesammelt. In der vorliegenden Untersuchung wurden Patienten mit einem Prostatakarzinom im Kreiskrankenhaus Emmendingen sowie den SLK-Kliniken Heilbronn zwischen 2004 und 2019 behandelt. Die daraus ermittelten Daten geben einen Überwachungszeitraum von bis zu 15 Jahren. Die vorliegende Arbeit untersucht ein Patientenklientel, das mit einer identischen Bestrahlungstechnik behandelt wurde. Von den 733 mit Prostatakarzinom diagnostizierten Patienten wurden diejenigen mit mindestens zwei post-interventionellen PSA-Messungen in die Analyse aufgenommen (n=618). Patienten mit unzureichenden PSA-Messungen (weniger als zwei Messungen) sind als „lost in Follow-up“ von der Untersuchung ausgeschlossen worden (n=115). Die Patienten erhielten entweder eine Monotherapie mit einer Dosierung von 145 Gy (n=578) oder eine Kombinationstherapie von Brachytherapie 110 Gy mit perkutaner externer Bestrahlung und/oder einer sekundären Androgen-Deprivationstherapie (n=40).

2.3 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien galten für die Aufnahme in die Untersuchung:

- Brachytherapie als primärer kurativer Einsatz
- Abschluss und korrekte Durchführung der Strahlentherapie
- Monotherapie mit Brachytherapie oder in Kombination mittels perkutaner externer Bestrahlung und/oder Androgen Deprivationstherapie
- Ausreichende prä-interventionelle und Follow-up-Daten
- Medikamenteneinnahme, Nebendiagnosen, stattgehabte TUR-P führten nicht zum Ausschluss aus der Untersuchung

2.4 Datenerhebung

Alle Patientendaten wurden nach einheitlichem Schema erfasst und in einer Microsoft® Excel-Tabelle zusammengefasst. Zur standardisierten Datenerfassung gehörten:

- Geburtsdatum
- Diagnosedatum
- Zusätzliche Hormontherapie (Ja / Nein)
- Beginn der Radiotherapie mit Datum
- Histopathologisches Grading nach Gleason-Score und ISUP Klassifikation
- Initialer bzw. prätherapeutischer PSA-Wert
- Risikogruppen (nach D'Amico)
- Posttherapeutische PSA-Verlaufswerte (3 Monaten, 6M, 12M und dann jährlich).

Auf die TNM Klassifikation der Tumoren wurde verzichtet, da sich der genaue TMN-Status eines Prostatakarzinoms nur bedingt durch eine Stanzbiopsie sichern lässt.

Um das Risiko nach einer primären Strahlentherapie ein biochemischer Rezidiv zu erleiden besser einzuschätzen, wurden die Patienten in Risiko-Gruppen nach D'Amico Klassifikation stratifiziert (siehe Tab. 6). Die Klassifikation wird im Allgemeinen anhand von initialem PSA-Wert, TNM-Stadium und Gleason-Score festgelegt [17].

niedriges Risiko	T1 – T2a <u>und</u> Gleason-Score ≤ 6 <u>und</u> PSA < 10 ng/ml
intermediäres Risiko	T2b <u>und/oder</u> Gleason-Score 7 <u>und/oder</u> PSA 10 – 20 ng/ml
hohes Risiko	>T2c <u>oder</u> Gleason-Score 8-10 <u>oder</u> PSA > 20 ng/ml

Tabelle 6: D'Amico Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms

Darüber hinaus wurden die Patienten anhand der ISUP 2014/WHO 2016 Grading-Gruppen eingeteilt, um eine feinere Abstimmung innerhalb des intermediären und hohen Risikoprofils zu gewährleisten [8].

2.5 Biochemische Rezidivfreiheit

Die biochemische Rezidivfreiheit wurde als primärer Endpunkt untersucht. Ein biochemisches Rezidiv oder „biochemical failure“ wurde definiert als Anstieg des Serum-PSA um 2 ng/ml im Vergleich zu einem zuvor gemessenen Tiefstwert („Nadir“). Diese Definition eines „biochemical failure“ ist in der Literatur als „Nadir + 2“ Definition bekannt [51,52].

2.6 Untersuchungsparameter

Alter bei Therapiebeginn

Die Kohorte wurde in vier Altersgruppen mit ähnlichen Häufigkeiten aufgeteilt. Daraus ergaben sich die Gruppen: <65 (n=164), 65-69 (n=149), 70-74 (n=162) und ≥ 75 Jahre (n=143). Das Alter bei Therapiebeginn lag im Durchschnitt bei 76,44 Jahren. Der jüngste Patient war 55 und der älteste 86 Jahre alt. Das mediane Alter lag bei 77 Jahren.

Mittelwert	76,44
Median	77
Max	86
Min	55

Prostatavolumen

Bei dem Prostatavolumen der Patienten wurde ähnlich vorgegangen. Die Kohorte wurde in vier Gruppen mit ähnlicher Häufung stratifiziert.

Daraus ergaben sich vier Gruppen mit Prostatavolumina von kleiner als 27 (n=130), 27 - 34,9 (n=150), 35 - 43,9 (n=131) und größer als 44 cm³ (n=156). Das Prostatavolumen lag im median bei 34,86 cm³.

Mittelwert	35,49
Min	8,5
Max	111,38
Q1	27,45
Q2 i.e. Median	34,86
Q3	44,16

Initialer PSA-Wert

Der prätherapeutische- oder initiale PSA-Wert (iPSA) der Kohorte wurde in drei Gruppen, analog zu der D'Amico Klassifikation eingeteilt.

Daraus ergaben sich Gruppen von kleiner 10 (n=460), 10 - 20 (n=102) und größer als 20 ng/ml (n=48).

Im Durchschnitt lag der initiale PSA-Wert bei 7,52 ng/ml, im median bei 7,26 ng/ml.

Mittelwert	7,52
Min	0,15
Max	126
Q1	5,4
Q2 i.e. Median	7,26
Q3	10

Gleason-Score

Die Kohorte wurde anhand des Gleason-Score in Gruppen eingeteilt.

Daraus ergaben sich sechs Gruppen: kleiner Gleason 6 (n=37), Gleason 6 (3+3) (n=211), Gleason 7a (3+4) (n=269), Gleason 7b (4+3) (n=66), Gleason 8 (4+4) (n=9), und Gleason 9 und 10 (n=25). Für die spätere Analyse wurden Gleason-Scores von kleiner als 6 zu der Gruppe Gleason 6 (3+3) hinzugezählt mit einer Gesamtzahl von n=248 Patienten.

Gleason Group ISUP2014/WHO2016

Die Kohorte wurde in Graduierungsgruppen nach ISUP 2014 Klassifikation in Gruppe eins bis fünf stratifiziert. Abbildung 3 kann die ISUP Gruppe für den jeweiligen Gleason Score entnommen werden. Daraus ergaben sich fünf Gruppen: ISUP 1 (n=248), ISUP 2 (n=269), ISUP 3 (n=66), ISUP 4 (n=9) und ISUP 5 (n=25).

Risikogruppen nach D'Amico

Die Kohorte wurde in Risikogruppen nach D'Amico Klassifikation stratifiziert.

So ergaben sich drei Risikogruppen mit niedrigem (n=211), intermediären (n=331) und hohem Risiko (n=70).

Häufigkeit positiver Stanzbiopsien

In den meisten Fällen werden im Rahmen der Diagnostik standardmäßig 12 Stanzbiopsien der Prostata gewonnen. Da die Gesamtzahl der Biopsien im Einzelfall vom Standard abwich, wurde der Anteil der positiven Stanzbiopsien in Prozent umgerechnet. Dann wurde die Kohorte anhand der prozentualen Anteile positiver Stanzbiopsien in vier Gruppen mit ähnlicher Häufigkeit eingeteilt.

Es ergaben sich Patientengruppen mit <10% (n=77), 10-19% (n=123), 20-39% (n=156) und \geq 40% (n=136) positiver Stanzbiopsien.

Seitenlappen

Anhand der histopathologischen Befunde jedes einzelnen Patienten ließ sich der Befall der Seitenlappen ableiten. Die Kohorte wurde eine Gruppe mit einseitigem (n=296) und beidseitigem (n=195) Prostatabefall eingeteilt.

Monotherapie versus Kombinationstherapie

Die Gruppe der Kombinationstherapie (n=40) erhielt eine Strahlendosis von 110 Gy per LDR-Brachytherapie mit zusätzlicher Aufsättigungsdosis von 45 Gy als perkutane externe Bestrahlung. Die Monotherapie-Gruppe (n=578) erhielt eine Strahlendosis von 145Gy per LDR-Brachtherapie.

Parameter	Level	Patienten (n)	%
Alter bei Behandlungsbeginn	<65	164	26.5
	65-69	149	24.1
	70-74	162	26.2
	75+	143	23.1
Prostatavolumen	<27	130	22.9
	27-34.9	150	26.4
	35-43.9	131	23.1
	44+	156	27.5
Initial PSA-Wert	<10	460	75.4
	10-20	102	16.7
	20+	48	7.8
Gleason-Score	<6 (3+3)	37	5.9
	6 (3+3)	211	34.1
	7a (3+4)	269	43.5
	7b (4+3)	66	10.9
	8 (4+4)	9	1.4
	9 (4+5) -10 (5+5)	25	4.0
Gleason Gruppe nach ISUP 2014 / WHO 2016	1	248	40.1
	2	269	43.5
	3	66	10.9
	4	9	1.4
	5	25	4.0
D'Amico Risikogruppe	High	70	11.4
	Intermediate	331	54.0
	Low	211	34.4
Anteil positive Biopsien	< 10%	77	15.6
	10 – 19%	123	25.0
	20% - 39%	156	31.7
	> 40%	136	27.6
Seitenlappen	Einseitig	296	60.2
	Beidseitig	195	39.7
Behandlungsart	Kombi	40	6.4
	Mono	578	93.5

Tabelle 7: Patientencharakteristika, Zusammenfassung der Untersuchungsparameter mit Häufigkeitsangaben (n) und prozentuale Anteile (%)

2.7 Statistische Auswertung

Alle gesammelten Daten wurden im Sinne der statistischen Auswertung in SPSS (SPSS Incorporated) eingespeist. Zu dem analytischen Teil dieser Arbeit gehören univariate Analysen (mittels Cox-regression und Survivalanalysen nach Kaplan-Meier Methode), multivariate Analysen (Cox-Regression) sowie die Berechnungen der Hazard Ratio (HR) der einzelnen Parameter hinsichtlich eines Therapieversagens („biochemical Failure“ nach o.g. „NADIR+2“ Definition).

Der statistische Teil dieser Arbeit wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Biometrie der Universität Heidelberg erarbeitet.

2.8 Bestrahlungstechnik und Operationsschritte

1. Lagerung

Die Seed-Implantation erfolgte in Steinschnittlagerung und je nach Patientenwunsch unter Vollnarkose oder Spinalanästhesie. Für eine optimale Implantation standen ein mobiles Röntgengerät (C-Bogen), ein Ultraschallgerät mit transrektaler Sonde (TRUS) sowie jeweils eine Planungshard- und -software im Operationssaal bereit. Nach abgeschlossener Lagerung erfolgte die Einlage eines transurethralen Blasenkatheters, nach Harnentleerung die Füllung der Blase mit 150ml Röntgenkontrastmittel.

Daraufhin folgte die Desinfektion der Perinealregion inklusive Anus, Skrotalhaut und medialer Gluteal- und Oberschenkelhaut. Die Operationsvorbereitungen schlossen mit dem sterilen Abdecken des Operationsfeldes und der Einführung einer transrektalen Ultraschallsonde ab.



Abbildung 5: Die Steinschnittlagerung aus Nowotka C et al.: OTA- Lehrbuch: Ausbildung zur Operationstechnischen Assistenz, pp. 81–124, 2014, Springer Verlag.

2. Planung: Definition des Zielvolumens und der Risikoorgane

Nach Einführung und Fixierung der transrektalen Ultraschallsonde (TRUS-Sonde) wurde die Prostata in ihrer anatomischen Gesamtheit zunächst von der Basis bis zum Apex prostatae dargestellt. Dabei lässt sich die TRUS-Sonde auf einer speziell angefertigten Schiene, der sog. "Stepper-Unit" durch ein Rad in 5 mm Einzelschritten in der Frontalebene des Patienten vor- und zurückbewegen.

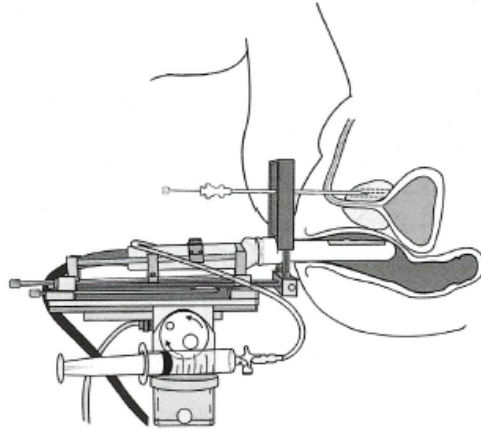


Abbildung 6: Sagittale Ansicht des Patienten mit einliegender transrektaler Ultraschallsonde, Stepper-Unit, Template und Implantationsnadel aus A.Gerbaulet et al.: *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy* pp. 471-478, ESTRO 2002.

Als nächstes erfolgte die Definition des Zielvolumens i.e. der zu bestrahlenden Prostata. Beginnend mit der Basis der Prostata, wurden Transversalschnitte in 5 mm Schritten über den transrektalen Ultraschall direkt in die Planungssoftware eingespeist. Auf jedem Einzelbild wurde die Umrandung der Prostata, an der Prostatakapsel orientierend, digital eingezeichnet, im Planungssoftware-System gespeichert und Schritt für Schritt in Richtung Apex prostatae fortgesetzt.

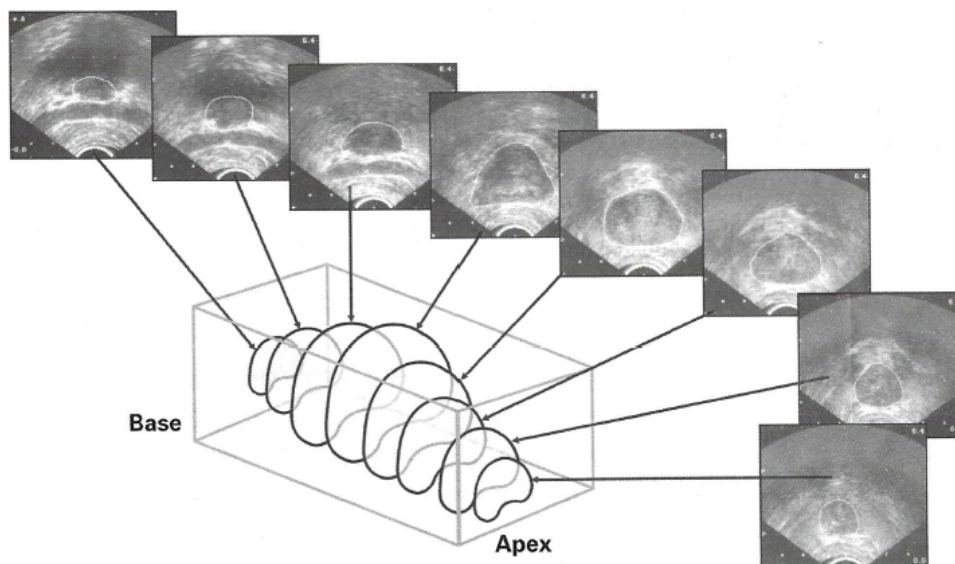


Abbildung 7: Definition des Zielvolumens durch schrittweises Darstellen der Prostata aus A.Gerbaulet et al.: *The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy* pp. 471-478, ESTRO 2002.

Das erste Ultraschallbild der Prostatabasis wurde als "Nulllinie" definiert und auf dem Bildschirm des C-Bogens händisch markiert. Parallel zu den aufgenommenen Transversalschnitten wurden weitere Markierungen auf dem Bildschirm des C-Bogens in 1cm Schritten eingezeichnet, um eine Orientierung in der Tiefenebene (Z-Achse) zu gewährleisten.

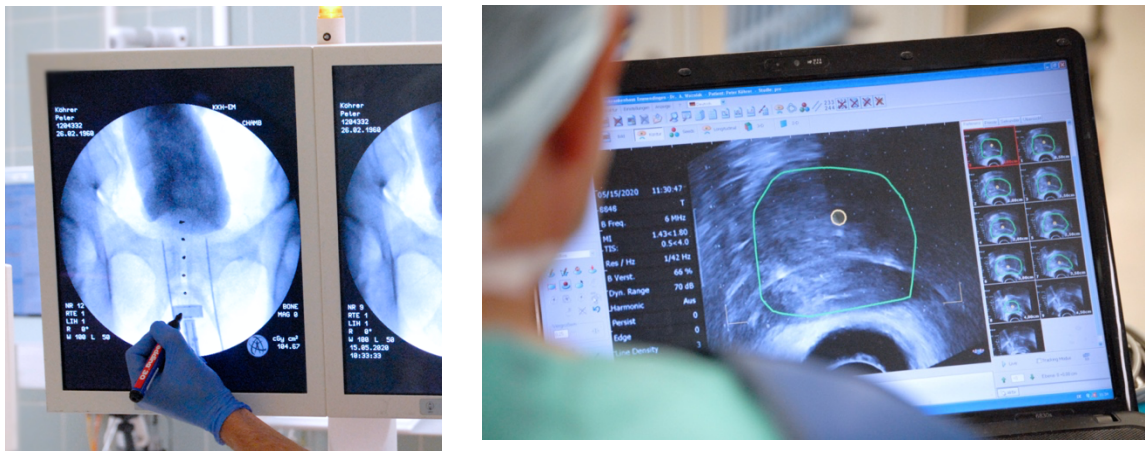


Abbildung 8: Links: Markieren der Tiefenebenen in 1-Zentimeter Schritten auf dem Bildschirm des C-Bogens. Rechts: Planungssoftware mit parallel erhobenen Transversalschnitten der Prostata mit der transrektalen Ultraschallsonde.

Das Anlegen der Transversalschnitte und die Volumenplanung umfasste die komplette Prostata und erfolgte standardisiert von basal nach apikal. Rektum und Harnröhre wurden zu jedem erfassten Transversalschnitt markiert und als Risikoorgane von der Planungssoftware erfasst. Aus den gewonnenen Daten errechnete die Planungssoftware eine 3D-Rekonstruktion und erstellte einen vorläufigen Bestrahlungsplan, aus dem die räumliche Verteilung der Strahlendosis innerhalb der Zielvolumina, der Prostata und der Risikoorgane Urethra und Rektum hervorging. Anschließend wurde dieser Plan durch den Medizinphysiker optimiert, um die definierten Grenzwerte zu erreichen und eine optimale Bestrahlung der Prostata sicher zu stellen. Aus dem dann fertigen Implantationsplan, sog. "Loading Pattern", ging dann hervor, an welchen Positionen in einem X-, Y-, Z-Koordinatensystem welche Anzahl an Seeds abgelegt werden mussten.

Die Ablage der Seeds erfolgte unter „real-time“ Bedingungen, d.h. während der Punktion und Ablage wurde jede Nadel im Planungssystem lokalisierbar gemacht und mit der geplanten Position in Deckung gebracht. Die Live-Darstellung der gesamten Dosimetriedaten gewährleistete eine genaue Überwachung der Ablage jedes Seeds. Sollte es trotz aller Vorsicht zu Verschiebungen kommen, konnte sofort die Lage der verbliebenen Seeds so angepasst werden, dass ein optimales Ergebnis erreicht wurde.

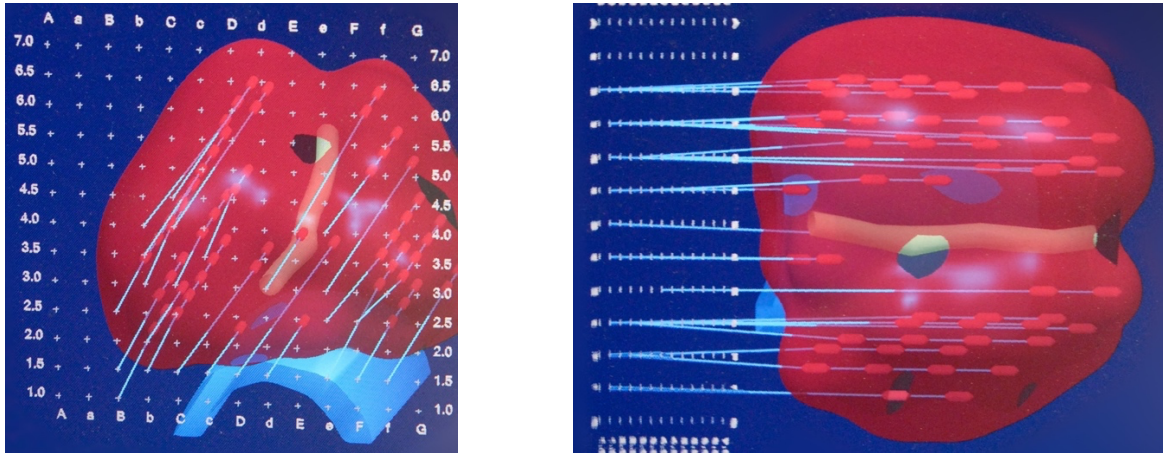


Abbildung 9: 3-D-Rekonstruktion des Zielvolumens (Prostata), mit den Risikoorganen: Urethra (in Gelb) sowie Rektum (in Blau). Links: Projiziertes Template mit Koordinatensystem für die Implantation der ebenfalls dargestellten geplanten Seeds in koronarer Ansicht. Rechts: in Sagittaler Ansicht.

Als Strahlenquelle wurde das radioaktive Isotop ^{125}I verwendet.

^{125}I hat eine Halbwertszeit von circa 60 Tagen und zerfällt zu Tellur ($\text{Te}125$). Durch die Kernumwandlung wird Energie als Gammastrahlung frei. Die verschriebene Strahlendosis belief sich bei der Monotherapie auf eine Isodose von 145 Gy, was die Strahlendosis am Rande des Zielvolumens beschreibt.

3. Implantation

Nach abgeschlossener Planung erfolgte die Implantation der Seeds auf die vorgegebenen Koordinaten über ein steriles Template. Ein digital abgebildetes Koordinatensystem ist identisch zu dem Koordinatensystem des Templates. Punktion und Ablage wurden mittels 18 Gauge 20 cm Hohlnadeln durchgeführt.

Bei der Punktion erfolgte die Lagekontrolle in der X- und Y-Achse über das Ultraschallbild. Die Seeds wurden anschließend unter Durchleuchtung in der vorgegeben „Tiefe“ der Z-Achse abgelegt. Die Lagekontrolle in drei Ebenen ermöglichte eine hochpräzise Ablage der Seeds und Bestrahlung nach individuellem Bestrahlungsplan.

Eine post-interventionelle Dosimetrie mittels CT-Untersuchung wurde 4-6 Wochen nach Implantation durchgeführt.

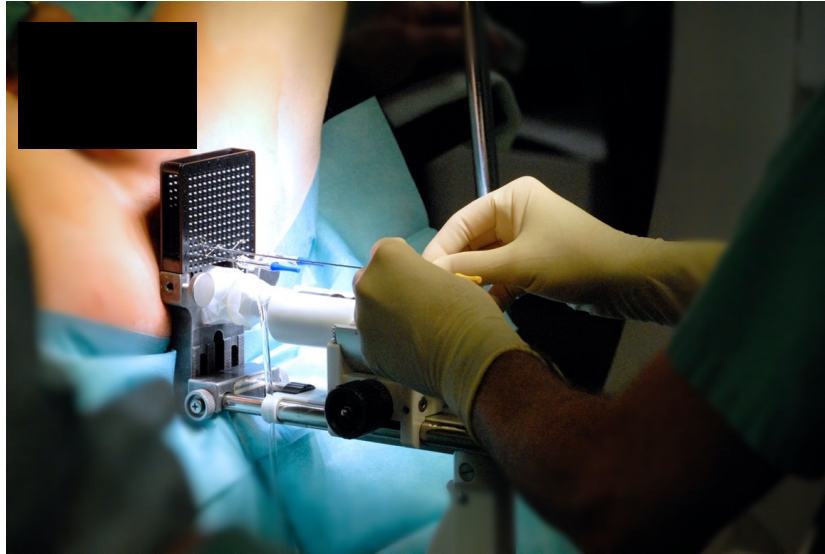


Abbildung 10: Implantation der Iod-Seeds

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Statistik

Die mediane Beobachtungszeit der Kohorte betrug 52 Monate, im Minimum 6 Monate und maximal 180 Monate. Von insgesamt 618 auswertbaren Fällen, zeigte sich bei 12,13% (n=75) ein biochemisches Rezidiv (nach NADIR + 2 Definition).

Das biochemische Rezidiv, auch „biochemical Failure“ genannt, wird in der unten gezeigten Tabelle Nr. 8 in absoluter Zahl (n) und in Prozent angegeben.

Der Großteil der Kohorte erschloss sich aus Patienten mit einem Gleason-Score von 6 und 7a (insgesamt ca. 77% des Gesamtkollektivs). Für diese Gruppen waren die Rezidivraten mit 9,68% und 7,81 % respektive am niedrigsten

Ab dem Gleason-Score von 7b wurden vermehrt Rezidive beobachtet, diese stiegen konkordant mit dem Gleason-Score an.

Da die ISUP-Klassifikation aus dem Gleason-Score entspringt, sind Häufigkeitsangaben bei den ISUP Graduierungsgruppen und Failureraten identisch.

Die meisten Patienten der Kohorte teilten sich dementsprechend auf die niedrige und intermediäre Risikogruppe auf. Hier wurden vergleichbare Rezidivraten von 9,95% und 9,67% respektive beobachtet. In der Hochrisikogruppe zeigte sich ein signifikanter Unterschied mit 30,43%.

Ab einem initial-PSA von größer als 10 ng/ml war ein deutlicher Anstieg an biochemischen Rezidiven zu beobachten. Bei der Gruppe mit einem iPSA-Wert zwischen 10-20 ng/ml wurde eine Rezidivrate von 17,65% beobachtet. Die höchste Rezidivrate mit 25% wurde bei Patienten mit einem iPSA von 20ng/ml und größer beobachtet.

93% Patienten erhielten eine Monotherapie mittels LDR-Brachytherapie. Bei dieser Gruppe wurde ein biochemisches Rezidiv in 11,76% der Fälle beobachtet. Patienten in der Gruppe der Kombinationstherapie machten 6,40% der Kohorte aus und zeigten signifikant höhere Rezidive bei 17,5% der Fälle.

In den Prostatavolumen-Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Hier lagen die biochemischen Rezidivraten zwischen 11,45% und 14%.

Die Kohorte wurde eine Gruppe mit einseitigem und beidseitigem Tumorbefall der Prostata eingeteilt. Hier zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Rezidivraten.

Parameter	Level	Patienten (n)	%	Biochemical Failure (n)	%
Alter bei Behandlungsbeginn	<65	164	26.5	19	11,59
	65-69	149	24.1	19	12,75
	70-74	162	26.2	14	8,64
	75+	143	23.1	23	16,08
Prostatavolumen	<27	130	22.9	18	13,85
	27-34.9	150	26.4	21	14,00
	35-43.9	131	23.1	15	11,45
	44+	156	27.5	20	12,82
Initial PSA-Wert	<10	460	75.4	45	9,78
	10-20	102	16.7	18	17,65
	20+	48	7.8	12	25,00
Gleason-Score	≤6 (3+3)	248	40.1	24	9,68
	7a (3+4)	269	43.5	21	7,81
	7b (4+3)	66	10.9	13	19,70
	8 (4+4)	9	1.4	3	33,33
	9 (4+5) - 10 (5+5)	25	4.0	14	56,00
Gleason-Gruppe nach ISUP 2014 WHO 2016	1	248	40.1	24	9,68
	2	269	43.5	21	7,81
	3	66	10.9	13	19,70
	4	9	1.4	3	33,33
	5	25	4.0	14	56,00
D'Amico	High	70	11.4	22	31,43
Risikogruppe	Intermediat	331	54.0	32	9,67
	Low	211	34.4	21	9,95
Anteil positive Biopsien	< 10%	77	15.6	8	10,39
	10 – 19%	123	25.0	11	8,94
	20% - 39%	156	31.7	15	9,62
	> 40%	136	27.6	28	20,59
Seitenlappen	Einseitig	296	60.2	35	11,82
	Beidseitig	195	39.7	27	13,85
Behandlungsart	Kombi	40	6.4	7	17,50
	Mono	578	93.5	68	11,76

Tabelle Nr. 8: Häufigkeitsangaben und biochemische Rezidivraten in Absoluter Zahl (n) und Prozent

3.2 Kaplan-Meier-Analysen der biochemischen Rezidivfreiheit

Dieser Teil umfasst Kaplan-Meier Analysen. Dabei wurde die biochemische Rezidivfreiheit untersucht, die über einem Zeitraum von zehn Jahren dargestellt und in Prozent angegeben werden.

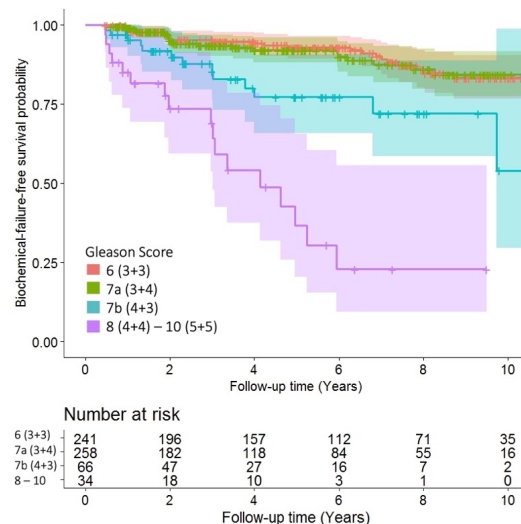
Die Kaplan-Meier Analysen wurden zu jeder in Tabelle 8 genannten Variable durchgeführt.

Zuerst wurde das Gesamtkollektiv aller Patienten untersucht. Um im Anschluss eine bessere Trennschärfe zu gewährleisten, wurden Patienten, die nur mit Brachytherapie behandelt wurden von denen getrennt, die eine adjuvante Therapie erhalten haben.

Gleason Score – Gesamtkollektiv

In Kaplan-Meier-Kurve 1 ist die Wahrscheinlichkeit der biochemischen Rezidivfreiheit mit Standardabweichung dargestellt. Die Kurven für Patienten mit einem Gleason Score von 6 und 7a verliefen identisch, beide mit nur geringer Standardabweichung. Nach 10 Jahren lag das rezidivfreie Überleben bei ca. 90%. Ab einem Gleason-Score von 7b konnte ein Abwärtstrend beobachtet werden. Der Kurvenverlauf unterschied sich deutlich, jedoch bei hoher Standardabweichung. Vor allem mit zunehmenden Beobachtungszeitraum nahm die Standardabweichung zu und eine rezidivfreie Überlebensrate lag nach 10 Jahren bei 80,3%. Der Abwärtstrend setzte sich in der Gruppe Gleason 8 bis 10 fort, hier fiel das biochemische rezidivfreie Überleben nach der Therapie drastisch ab.

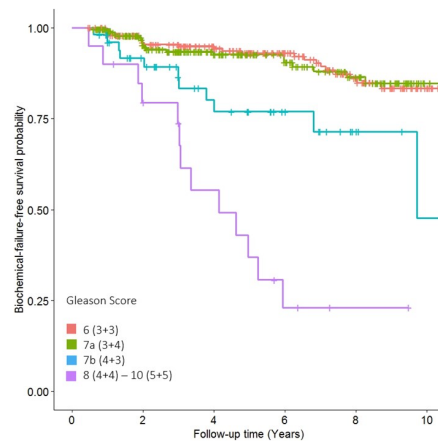
Mit einem p-Wert von $<0,0001$ zeigte der Gleason-Score einen hochsignifikanten Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit. In der multivariaten Analyse zeigte der Gleason-Score die stärkste Korrelation mit der biochemischen Rezidivfreiheit.



Kaplan-Meier Kurve 1: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Gleason Score

Gleason Score - Monotherapie Kollektiv

In dieser Gruppe sind Patienten zusammengefasst, die die Brachytherapie als Monotherapie erhalten haben. Mit insgesamt 578 Patienten machte diese Gruppe 93,5% der Gesamtkohorte aus. Für das Monotherapie-Kollektiv verliefen die Kurven für Gleason-Score 6 und 7a annähernd identisch. Ab Gleason-Score 7b nahm die Rate der biochemischen Rezidive signifikant zu.

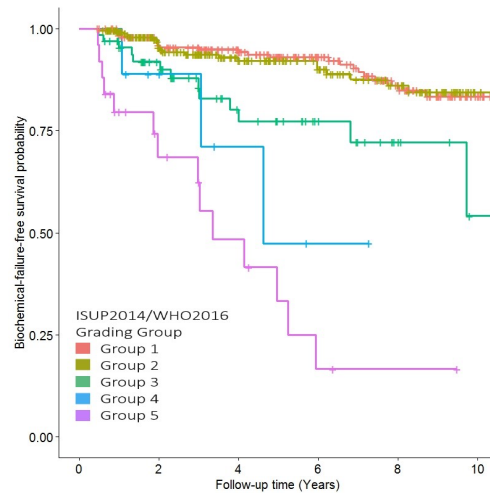


Kaplan-Meier Kurve 2: Biochemische Rezidivfreiheit des Monotherapie Kollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Gleason Score

Diese Kurven zeigen, dass kein Unterschied in der onkologischen Wirksamkeit zwischen Gleason-Score 6 und 7a bestand.

Gleason Graduierung-Gruppe (nach ISUP2014 / WHO2016) – Gesamtkollektiv

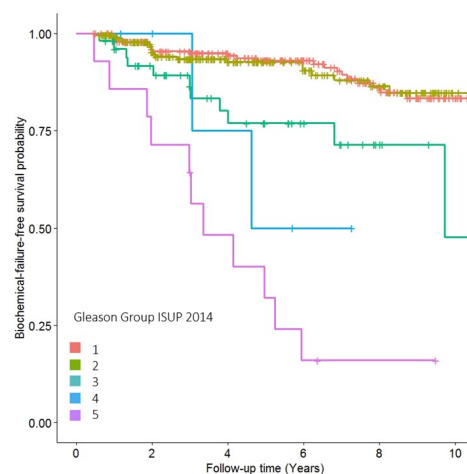
Die Kurven für International Society of Urological Pathology (ISUP) Graduierungsgruppen 1 und 2 verliefen annähernd identisch und wiesen nach 10 Jahren eine biochemische Rezidivfreiheit von ca. 90% auf. Ab ISUP Gruppe 3 konnte ein signifikanter Abwärtstrend der Kurven beobachtet werden, der sich für die Gruppen ISUP 4 und 5 fortsetzte. Mit einem p-Wert von $<0,0001$ zeigte die Gleason-Gruppe einen hochsignifikanten Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit der Patienten.



Kaplan-Meier Kurve 3: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Gleason Group

Gleason Graduierungs-Gruppe (nach ISUP) - Monotherapie Kollektiv

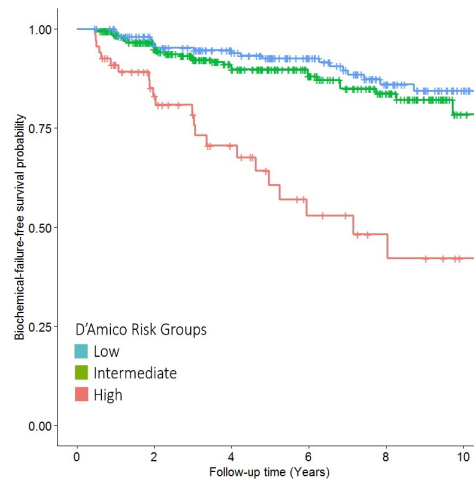
In dieser Gruppe sind Patienten zusammengefasst, die die Brachytherapie als Monotherapie erhalten haben. Mit insgesamt 578 Patienten machte diese Gruppe 93,5% der Gesamtkohorte aus. Die Kurven für ISUP Gruppe 1 und 2 verliefen annähernd identisch und wiesen nach 10 Jahren eine biochemische Rezidivfreiheit von ca. 90% auf. Ab ISUP Gruppe 3 konnte ein signifikanter Abwärtstrend der Kurven beobachtet werden, der sich bei ISUP 4 und 5 fortsetzte.



Kaplan-Meier Kurve 4: Biochemische Rezidivfreiheit des Monotherapie Kollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Gleason Group

D'Amico Risikogruppe – Gesamtkollektiv

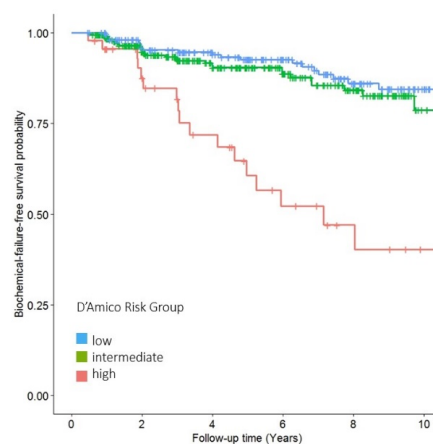
Die Kurven für das niedrige und intermediäre Risikoprofil verliefen annähernd ähnlich, wobei sich ein kleiner Vorteil für das niedrige Risiko diskutieren lässt. Ein deutlicher Unterschied war für die hohe Risikogruppe zu erkennen, bei dem die Wahrscheinlichkeit für ein biochemisches Rezidiv mit der Zeit drastisch anstieg. Das biochemische rezidivfreie Überleben für die Hochrisikogruppe lag nach 10 Jahren bei 68,57%. Mit einem p-Wert von $<0,0001$ zeigte sich bei der D'Amico Risikoklassifikation ein hochsignifikanter Einfluss auf das biochemische rezidivfreie Überleben.



Kaplan-Meier Kurve 5: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach D'Amico Risikogruppen

D'Amico Risikogruppen - Monotherapie Kollektiv

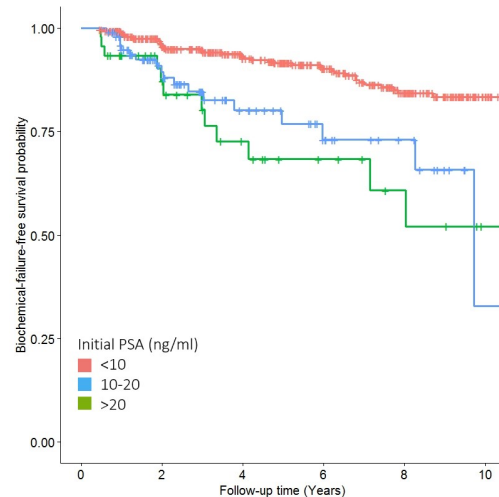
In dieser Gruppe sind Patienten zusammengefasst, die die Brachytherapie als Monotherapie erhalten haben. Mit insgesamt 578 Patienten machte diese Gruppe 93,5% der Gesamtkohorte aus. In Abbildung 12 ist zu sehen, dass sich die Kurven für das niedrige und intermediäre Risikoprofil ähnlich entwickelten und nach 10 Jahren lag die Wahrscheinlichkeit für ein biochemisches rezidivfreies Überleben bei 80-90%. Ein deutlicher Unterschied war bei der Hochrisikogruppe zu erkennen, die einen stetigen Abwärtstrend aufwies.



Kaplan-Meier Kurve 6: Biochemische Rezidivfreiheit des Monotherapie Kollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach D'Amico Risikogruppen

Initial-PSA (i-PSA) – Gesamtkollektiv

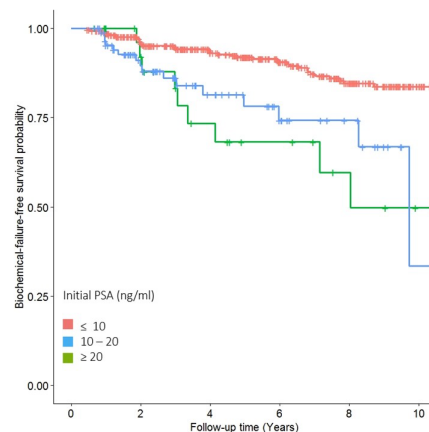
Die Kurve für Patienten mit einem initial PSA (iPSA) Wert von 10 ng/ml oder weniger zeigten einen linearen Verlauf, mit einer Wahrscheinlichkeit für ein rezidivfreies Überleben nach 10 Jahren von ca. 90%. Die Kurven für Patienten mit einem iPSA zwischen 10 bis 20 ng/ml und über 20 ng/ml fielen früher ab und verliefen ähnlich. Mit einem p-Wert von $<0,0001$ zeigte sich beim iPSA-Wert ein hochsignifikanter Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit.



Kaplan-Meier Kurve 7: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach initial-PSA

Initial-PSA-Wert - Monotherapie Kollektiv

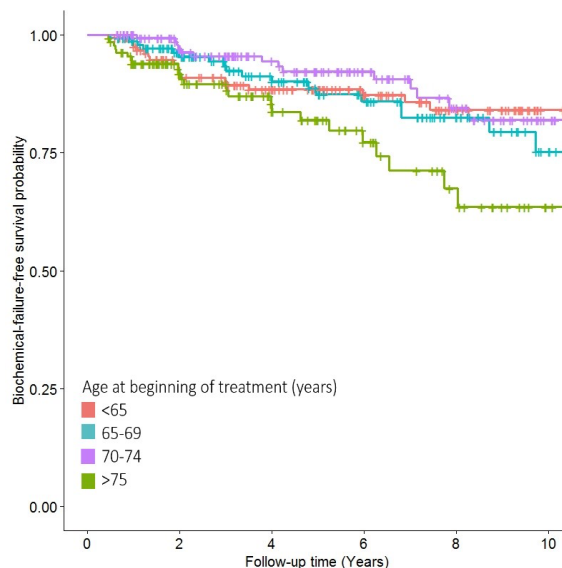
In dieser Gruppe sind Patienten zusammengefasst, die die Brachytherapie als Monotherapie erhalten haben. Mit insgesamt 578 Patienten machte diese Gruppe 93,5% der Gesamtkohorte aus. Die Kurve für Patienten mit einem i-PSA Wert von 10 ng/ml oder weniger zeigte einen linearen Verlauf. Die Kurven für Patienten mit einem i-PSA von 10 bis 20 ng/ml und über 20 ng/ml zeigten eine höhere Wahrscheinlichkeit für ein biochemisches Rezidiv.



Kaplan-Meier Kurve 8: Biochemische Rezidivfreiheit des Monotherapie Kollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach initial-PSA

Alter bei Therapiebeginn - Gesamtkollektiv

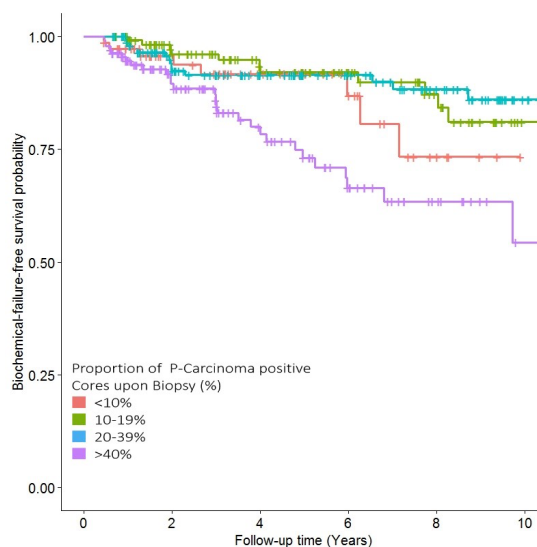
Die in Abbildung 10 dargestellten Kurven der Altersgruppen verlaufen annähernd ähnlich bis auf die Gruppe der Patienten mit einem Alter von 75 Jahren und älter. Hier war ein Unterschied im zeitlichen Verlauf zu sehen (grüne Kurve) und Patienten dieser Gruppe hatte eine höhere Wahrscheinlichkeit ein biochemisches Rezidiv zu erleiden. Mit einem p-Wert von 0,03 zeigte sich ein leicht signifikanter Einfluss des Patientenalters.



Kaplan-Meier Kurve 9: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Altersgruppen

Anteil positiver Stanzbiopsien – Gesamtkollektiv

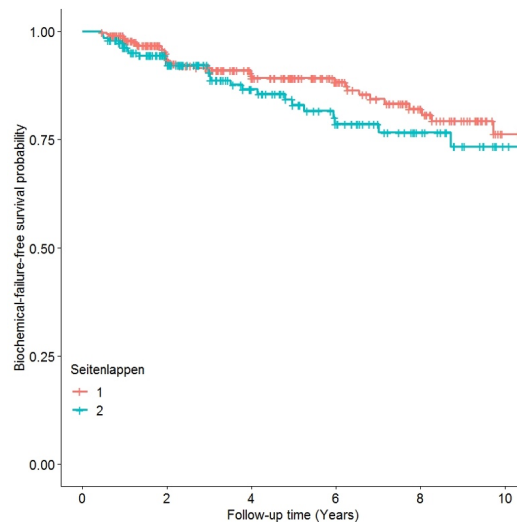
Die drei Kurven für Patienten mit insgesamt weniger als 40% positiven Biopsien verliefen ähnlich. Die Kurve der Patienten mit einem Anteil von über 40% positiven Biopsien, zeigte einen steileren Abwärtsverlauf. Mit einem p-Wert von 0.0005 zeigte sich bei dem Anteil der positiven Prostatatbiopsien ein hochsignifikanter Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit.



Kaplan-Meier Kurve 10: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Anteil positiver Biopsien

Seitenlappen - Gesamtkollektiv

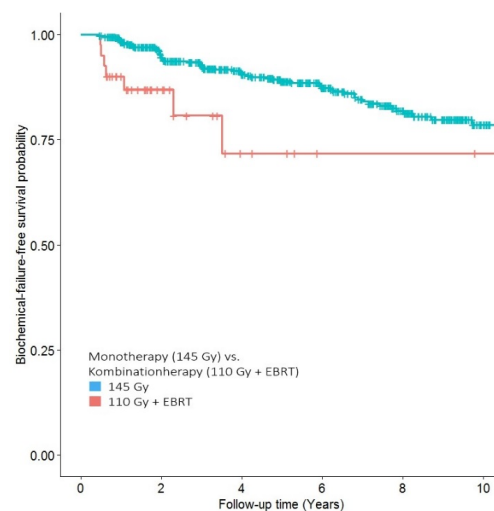
Die Kurven für den Seitenlappenbefall der Patienten, verliefen ähnlich. Hier zeigte sich kein Unterschied im Verlauf und das biochemische rezidivfreie Überleben nach 10 Jahren lag bei schätzungsweise 88,18-86,15%. Mit einem p-Wert von 0,28 zeigte sich bei dem Befall der Prostataseitenlappen kein signifikanter Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit.



Kaplan-Meier Kurve 11: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Befall der Seitenlappen

Monotherapie (145Gy) vs. Kombinationstherapie (110Gy + 45 Gy) - Gesamtkollektiv

Die Kurve der Gruppe „Monotherapie“ zeigte einen linearen Verlauf mit einer rezidivfreien Überlebensrate nach 10 Jahren von ca. 80%. Im Vergleich hierzu zeigte die Kurve der Gruppe „Kombinationstherapie“ einen deutlichen Abwärtstrend. Mit einem p-Wert von 0,005 zeigte sich bei kombi- versus monotherapierten Patienten ein signifikanter Einfluss auf die biochemische Rezidivfreiheit. Hierbei ist zu beachten, dass die Risikokonstellation der beiden Gruppen voneinander abweichen.



Kaplan-Meier Kurve 12: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert in Mono- vs. Kombitherapie

3.3 Analytische Statistik

Der analytische Teil dieser Arbeit umfasst, Regressionsanalysen mit Hazard Ratio (HR). Zu jeder Variablen wurde eine monovariante Analyse durchgeführt. Abschließend wurde eine multivariate Analyse durchgeführt. Bei den Cox-Regression Analysen wurden die Variablen in Bezug auf das biochemische Rezidiv als „Hazard“ untersucht. Das Hazard Ratio gab in dieser Analyse das gehäufte oder verminderte Auftreten eines PSA-Rezidivs im Vergleich zu einer Referenzgruppe an. In Tabelle 9 werden neben dem HR, der p-Wert und das Konfidenz-Intervall (CI) zu der jeweiligen Variablen angegeben.

Variabel	Level	n	Failures	Univariate Cox regression				Multiple Cox regression				
				HR	95 % CI	Pval	HR	95 % CI	Pval.			
Alter	<65	164	19	Ref.			0.03					
	65-69	149	19	1.18	0.62	2.22						
	70-74	162	14	0.79	0.40	1.57						
	75+	143	23	2.02	1.09	3.71						
Prostata- volumen	<27	130	18	1.03	0.55	1.95	0.86					
	27-34.9	150	21	1.10	0.59	2.02						
	35-43.9	131	15	0.82	0.42	1.61						
	44+	156	20	Ref.								
initial PSA	<10	460	45	Ref.			<0.0001					
	10-20	102	18	2.76	1.59	4.79						
	20+	48	12	3.72	1.96	7.05						
Gleason- Score	3-4-5	37	2	0.39	0.09	1.67	<0.0001	0.39	0.09	1.67	<0.0001	
	6	211	22	1.08	0.59	1.96		1.08	0.59	1.96		
	7a	269	21	Ref.				Ref.				
	7b	66	13	2.70	1.35	5.40		2.70	1.35	5.40		
	8	9	3	5.80	1.72	19.5		5.80	1.72	19.5		
	9-10	25	14	12.5	6.28	24.7		12.5	6.28	24.7		
Gleason- Group	1	248	24	0.94	0.52	1.69	<0.0001					
	2	269	21	Ref.								
	ISUP2014 /	3	66	13	2.70	1.35		5.39				
	WHO2016	4	9	3	5.77	1.71		19.4				
		5	25	14	12.4	6.25		24.6				

D'Amico Group	Low	211	21	0.75	0.43	1.30	
	Intermed.	331	32	Ref.			
	High	70	22	4.17	2.42	7.18	<0.0001
Anteil pos.	<0.1	77	8	1.56	0.65	3.71	0.0005
Biopsien	0.1-0.19	123	11	1.00	0.46	2.18	
	0.2-0.39	156	15	Ref.			
	0.4+	136	28	3.19	1.69	6.03	
Befall der Seiten	einseitig	296	35	Ref.			0.28
	beidseitig	195	27	1.32	0.80	2.18	
Therapie	Kombination (110Gy)	40	7	3.08	1.40	6.77	0.005
	Monotherapie (145Gy)	578	68	Ref.			

Tabelle Nr. 9: Hazard Ratio des biochemischen Rezidivs (biochemical failure) basierend auf monovariater und multivariater Regressionsanalysen.

Zusammenfassend gehörten zu den Variablen mit einer sehr hohen Signifikanz: der initiale PSA-Wert, Gleason-Score, Gleason-Group, D'Amico Risikogruppe und der Anteil an positiven Prostatastanzen. Eine hohe Signifikanz zeigte sich bei den Gruppen der Mono- versus Kombinationstherapie. Das Alter bei Therapiebeginn korrelierte in moderater Signifikanz mit dem Auftreten eines PSA-Rezidivs. Bei dem Prostatavolumen der Patienten sowie bei ein- versus beidseitigem Prostataseitenlappenbefund zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die multivariate Analyse zeigte, dass der Gleason-Score im Vergleich zu allen Variablen die höchste Signifikanz hatte. Hier zeigte das Hazard Ratio ab einem Gleason-Score (GS) 7b (4+3) ein signifikant erhöhtes Risiko des PSA-Rezidivs. Zur Referenzgruppe GS 7a (3+4) zeigte sich bei GS 7b (4+3) ein erhöhtes Risiko von 170% (KI= 1,35; 5,40), bei GS 8 (4+4) zeigte sich ein erhöhtes Risiko von 480% (KI=1,72; 19,5) und bei GS 9 bis 10 zeigte sich ein erhöhtes Risiko von 1150% (KI=6,28 : 24,7).

4 DISKUSSION

Trotz kontinuierlicher Verbesserung des technischen Verfahrens und guten Langzeitresultaten kommt die LDR-Brachytherapie, verglichen mit der radikalen Prostatektomie und der externen Strahlentherapie, bei der Lokalbehandlung des Prostatakarzinoms nur in begrenztem Umfang zur Anwendung.

Seit etwa 20 Jahren kann mit der in der Arbeit beschriebenen Technik der LDR-Brachytherapie eine onkologisch effektive Strahlendosis mit in die Prostata implantierten Jod-Seeds unter Schonung umliegender Organe eingebracht werden. Viele Studien belegen die gute onkologische Wirksamkeit der LDR-Brachytherapie für das lokal begrenzte Prostatakarzinom (siehe Tab. 10). Weitere Vorteile liegen im minimal-invasiven Ansatz mit kurzer Behandlungsdauer und geringer Morbidität des Verfahrens.

Leider liegen bisher keine ausreichend validierten randomisierten Studien vor, die diese Vorteile untermauern. Dies hätte zuletzt im Rahmen der PREFERE-Studie erfolgen können, die aber wegen unzureichender Rekrutierung abgebrochen wurde [46]. Dementsprechend wurde die LDR-Brachytherapie vom gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) nur für Prostatakarzinome mit niedrigem Risiko freigegeben [38]. Analog zu den erstmalst publizierten Daten von Viktorin-Baier et al. (2020) aus der Schweiz, sollten in dieser Arbeit Langzeitdaten zur Effektivität der LDR-Brachytherapie an einem großen Patientenkollektiv erhoben werden [51]. Dabei standen folgende Fragestellungen im Vordergrund:

- Einflussfaktoren für die Effektivität der LDR-Brachytherapie
- Grenzen der Effektivität der LDR-Brachytherapie
- Sinnvolles Indikationsspektrum für die LDR-Brachytherapie
- Unterscheidet sich die Therapie von anderen Therapieformen?
- Limitationen der Ergebnisse
- Ausblick auf zukünftige Strategien

Autoren	n	Biochemisches rezidivfreies Überleben (%) nach Risikogruppen				Zeit- raum (Jahre)	Design
		Low	Intermed.	High	Gesamt		
Potters et al. (2005) [53]	1449	89	78	63		12	Retro
Zelefsky et al. (2007) [31]	2693				93	8	Retro
Giberti et al. (2009) [47]	100				91,7	5	RCT
Stone et al. (2010) [54]	584				84,7	7	Retro
Munro et al. (2010) [55]	187		82,4			10	Retro
Sylvester et al. (2011) [56]	3262				80,4	15	Prospektiv
Kittel et al. (2015) [57]	1989				81,5	7	Prospektiv
Giberti et al. (2017) [48]	165				97,4	4	RCT
Gestaut et al. (2017) [58]	359				89,6	5	Retro
Langley et al. (2018) [59]	597	95	90	87		10	Retro
Lazarev et al. (2018) [54]	757	86	80	65		10	Retro
Viktorin-Baier et al. (2020) [51]	1291	94	83	93		7	Prospektiv
Goy et al. (2021) [60]	110				80,2	10	Retro
Uribe-Lewis et al. (2021) [61]	2936				93*	10	Prospektiv
Eigene Ergebnisse (2022)	618	90	90	68,5	87,8	10	Retro

*Tabelle Nr. 10: Resultate anderer Studien der LDR-Brachytherapie mit biochemischen rezidivfreien Überleben als Endpunkt. Abhängig von der Studie mit bRFS-Daten der Gesamtkohorte oder entsprechend der Risikogruppe. *csSP= cancer-specific Survival Probability*

4.1 Einflussfaktoren für die Effektivität der LDR-Brachytherapie

Die Faktoren mit hochsignifikantem Einfluss auf das biochemische rezidivfreie Überleben (bRFS) unserer statistischen Auswertung waren: Gleason-Score (GS), ISUP Graduierung-Gruppe, initialer PSA-Wert (iPSA), D'Amico Risikogruppe und die Anzahl positiver Stanzbiopsien. Der Gleason-Score war laut multivariater Analyse der Parameter mit der stärksten Korrelation für das bRFS.

Das bRFS bei Patienten mit Gleason-Score von 6 (3+3) und 7a (3+4) lag nach 10 Jahren bei 90%. Zwischen diesen beiden Gruppen zeigte sich kein Unterschied im bRFS (siehe Kaplan-Meier Kurven 1-4). Ein signifikanter Unterschied war ab einem Gleason-Score von 7b (4+3) zu beobachten: nach 10 Jahren lag die biochemische rezidivfreie Überlebenswahrscheinlichkeit bei 80,3%. Die Wahrscheinlichkeit ein PSA-Rezidiv zu erleiden war bei einem GS von 7b 170% höher als bei der Referenzgruppe (siehe Tab. 9, p-Wert < 0,0001).

In einer prospektiven Langzeitstudie von Viktorin-Baier et al. wurde das bRFS nach LDR-Brachytherapie an einem Patientenkollektiv von 1291 als primärer Endpunkt untersucht. Analog zu unserer Untersuchung zeigten Gleason-Score und ISUP-Graduierungs-Gruppe, initialer PSA-Wert sowie Risikogruppe (nach D'Amico) einen signifikanten Einfluss auf das bRFS. Bessere Langzeitverläufe zeigten sich zugunsten von Gleason-Score ≤7a (3+4). Hier wurde ein signifikanter Unterschied des bRFS beobachtet (p-Wert=0,03). Zwischen Gleason-Score 6 und 7a zeigte sich kein signifikanter Unterschied [51].

Kittel et al. untersuchten die LDR-Brachytherapie bei 1989 Patienten in einer prospektiven Langzeitstudie. Patienten der niedrigen, intermediären und hohen Risikogruppe wurden hinsichtlich des bRFS als einer der primären Endpunkte analysiert. Auch hier zeigten Gleason-Score, initialer PSA-Wert sowie Risikogruppe einen hochsignifikanten Einfluss auf das bRFS der Patienten. Bei der Auswertung von Kittel et al. wurde die NCCN-Risikoklassifikation verwendet, bei der „Low-intermediate Risk“ einem GS von 7a und „High-Intermediate Risk“ einem GS von 7b entspricht. Die multivariate Analyse zeigte einen hochsignifikanten Einfluss des Gleason-Scores auf alle weiteren onkologischen Endpunkte der Studie. Ein hoher Gleason-Score von ≥ 8 war neben dem Einfluss auf das bRFS, auch mit schlechteren progressionsfreien Überleben, metastasefreien Überleben und Gesamtüberleben assoziiert [57].

Die D'Amico Risikoklassifikation zeigte in unserer Auswertung einen hochsignifikanten Einfluss auf das bRFS. Die Überlebenskurven für die niedrige und intermediäre Risikogruppe verliefen ähnlich, mit einem kleinen Vorteil zugunsten der niedrigen Risikogruppe (siehe Kaplan-Meier Kurve 5 & 6). Das Risiko eines PSA-Rezidivs für Patienten der Niedrig-Risikogruppe war im Vergleich zur intermediären Risikogruppe 25% reduziert (p -Wert $< 0,0001$). In der Risikoklassifikation nach D'Amico gehören sowohl Gleason-Score 7a ($n=269$) als auch 7b ($n=66$) zur intermediären Risikogruppe. In unserer Auswertung fiel die Anzahl an früh-intermediären Patienten mit 7a deutlich höher ins Gewicht der Analyse als die mit spät-intermediärem Risiko ($n=269$ vs. $n=66$). Die Differenzierung des intermediären Risikobereiches in „früh - und spät - Intermediär“ ist insofern wichtig, dass Patienten mit einem Gleason-Score von 7b (i.e. „spät-intermediär“ oder „high-intermediate“) eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit hatten, ein PSA-Rezidiv zu erleiden [51,57]. Patienten mit einem Gleason-Score von 7b konnten von der D'Amico Klassifikation nicht erfasst werden und die Einteilung anhand von Gleason-Score und ISUP-Graduierungsgruppen ermöglichte einen differenzierteren Blick auf das Patientenkollektiv der intermediären Risikogruppe. Die Hochrisikogruppe nach D'Amico zeigte eine um 317% erhöhte Wahrscheinlichkeit ein biochemisches Rezidiv zu erleiden (p -Wert $< 0,0001$). Dies spiegelte sich in steileren Abwärtskurven der Kaplan-Meier Analysen wider (siehe Kaplan-Meier Kurven 5 & 6). Analog zur Risikoklassifikation wurde bei einem initialen PSA-Wert von ≥ 10 ng/ml eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit des biochemischen Rezidivs mit 176% zu beobachtet. Bei Patienten mit einem initialen PSA-Wert von ≥ 20 ng/ml war die Wahrscheinlichkeit eines PSA-Rezidivs um 272% erhöht (p -Wert $< 0,0001$). Siegmund et al. konnten bereits 2001 die Korrelation von einem initialen PSA-Wert von > 10 ng/ml mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Krankheitsprogression nach LDR-Brachytherapie nachweisen [62].

Aus der Langzeitauswertung von Viktorin-Baier et al. ging ebenfalls die Risikoklassifikation nach D'Amico als hochsignifikanter Parameter hervor (p -Wert $< 0,0001$). Kombiniert betrachtet war die Wahrscheinlichkeit der intermediären und hohen Risikogruppe ein PSA-Rezidiv zu erleiden 138% erhöht im Vergleich zur Niedrig-Risikogruppe [51]. In einer Langzeitauswertung von Lazarev et al. (2018) konnte gezeigt werden, dass die Risikogruppe sowie initialer PSA-Wert einen hochsignifikanten Einfluss auf das bRFS hatten. Die intermediäre und hohe Risikogruppe sowie ein initialer PSA-Wert von ≥ 20 ng/ml waren mit einer schlechteren Prognose assoziiert [54]. Langley et al. (2018) beschrieben ebenfalls einen hochsignifikanten Einfluss der Risikogruppen auf das bRFS (p -Wert = 0,006) [59].

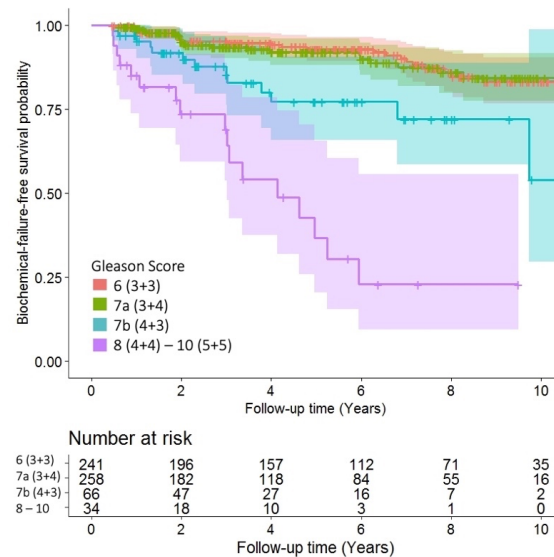
Beim Anteil positiver Stanzbiopsien konnte bei unserer Auswertung beobachtet werden, dass bei einem Anteil von $\geq 40\%$ die Wahrscheinlichkeit für ein biochemisches Rezidiv um 219% erhöht war (p-Wert= 0,0005). Eine Langzeitauswertung von Potters et al. (2005) zeigte ebenfalls einen signifikanten Einfluss der positiven Stanzbiopsien auf das bRFS (p-Wert = 0,037) [53].

Das Prostatavolumen der Patienten sowie ein ein- oder beidseitiger Befall der Prostata zeigten in der statistischen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das bRFS (p-Wert = 0,86 und 0,28). Da die Parameter „Prostatavolumen“ und „Seitenbefall“ keinen signifikanten Einfluss auf das bRFS hatten, konnte von einer guten Bestrahlungstechnik mit homogener Dosisverteilung ausgegangen werden. Bei Viktorin-Baier et al. konnte bei einem p-Wert von 0,57 ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Prostatavolumens beobachtet werden [51]. Bei Kittel et al. konnte ein leicht protektiver Effekt mit steigendem Prostatavolumen beobachtet werden (p-Wert = 0,0044) [57]. Viktorin-Baier et al. konnten kein signifikanter Einfluss des TNM-Stadiums beobachten, wohingegen bei Kittel et al. das Vorliegen von T2b und T2a mit einem erhöhten Risiko für ein PSA-Rezidiv und Metastasierung assoziiert war (p-Wert = 0,0052) [51,57].

Aufgrund der Heterogenität der in Studien verwendeten Risikoklassifikationen des lokal begrenzten Prostatakarzinoms ist der Vergleich von Studien nur Anhand von Risikogruppen schwierig. Studienergebnisse, in denen die Patientenkollektive anhand des Gleason-Scores gruppiert sind, vereinfachen den Vergleich, da es sich um eine international standardisierte histopathologische Klassifikation handelt. Darüber hinaus ist der Gleason-Score einer der wichtigsten prätherapeutischen Faktoren für die Prognose des biochemischen rezidivfreien Überlebens bei der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms.

4.2 Grenzen der Effektivität der LDR-Brachytherapie

Insgesamt zeigte sich für das Verfahren der LDR-Brachytherapie ein guter Langzeiterfolg bezüglich des biochemischen rezidivfreien Überlebens (bRFS). Es bestand kein Unterschied in der onkologischen Wirksamkeit zwischen Gleason-Score 6 und 7a. Es signifikanter Unterschied zeigte sich ab einem Gleason-Score von 7b (4+3) (siehe Kaplan-Meier Kurve 1). Das bRFS lag hier nach 10 Jahren bei 80,3% und die Wahrscheinlichkeit für ein PSA-Rezidiv war 170% höher als bei Patienten mit einem Gleason-Score von 7a (p-Wert < 0,00001).



Kaplan-Meier Kurve 1: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Gleason Score

Zum Vergleich wurden zwei kürzlich publizierte Studien mit bRFS als Endpunkt herangezogen. In der von Viktorin-Baier et al. durchgeführten prospektiven Studie zeigten sich ebenfalls ähnlich verlaufende Kurven des bRFS für Gleason-Score 6 und 7a, sowie ein signifikanter Unterschied bei einem Gleason-Score von 7b (siehe Abbildung Nr.11) [51].

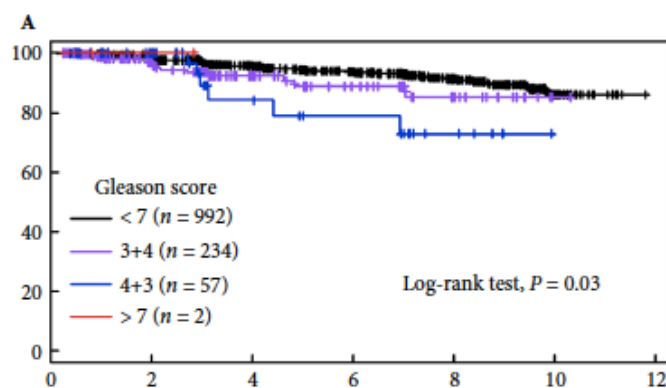


Abbildung Nr. 11: Viktorin-Baier et Al. (2020): Long-term oncological and functional follow-up in low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: results from the prospective nationwide Swiss registry.

In der von Kittel et al. durchgeführten prospektiven Studie wurden 1989 Patienten bezüglich des biochemischen rezidivfreien Überlebens untersucht. In Abbildung 12 sind die Überlebenskurven der Patienten anhand der NCCN Risikoklassifikation dargestellt. Die Gruppe „Low Risk“ entsprach einem Gleason-Score von 6 und die Gruppe „Low-intermediate Risk“ entsprach einem Gleason-Score von 7a. Für diese beiden Gruppen zeigten sich ähnlich verlaufende bRFS-Kurven. Ein signifikanter Unterschied wurde bei der Gruppe „High-intermediate Risk“ beobachtet, welche einem Gleason-Score von 7b entsprach [57].

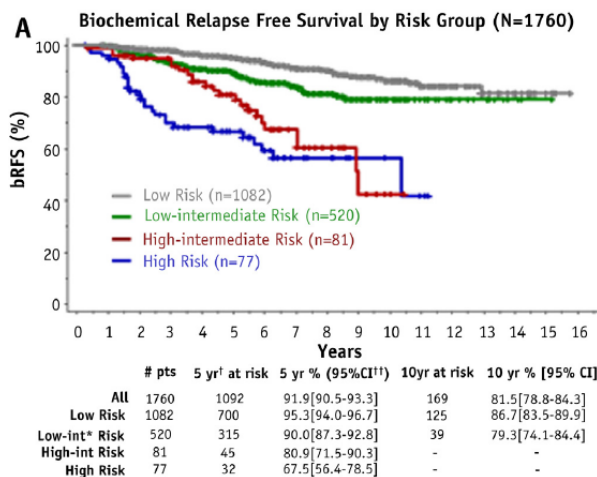


Abbildung Nr.12: Kittel et al (2015): Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate ¹²⁵I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer

Im verwendeten Isotop, der Strahlendosis, Bestrahlungstechnik und des untersuchten Endpunkts (bRFS) waren die beiden o.g. Studien identisch zu unserer Arbeit. In allen Studien wurden Patienten mit niedrigem, intermediärem und hohem Risiko untersucht. Am Beispiel dieser beiden Arbeiten und unserer Resultate zeichnet sich eine Verschlechterung des biochemischen rezidivfreien Überlebens ab einem Gleason-Score von 7b ab. Somit ist das Verfahren der LDR-Brachytherapie, in der alleinigen Anwendung, ab einem Gleason Score von $\geq 7b$ (4+3) nicht ausreichend.

4.3 Sinnvolles Indikationsspektrum für die LDR-Brachytherapie

Die LDR-Brachytherapie kann nur bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen als primäre Behandlungsoption eingesetzt werden. Bei unserer Auswertung sowie den o.g. Ergebnissen der internationalen Literatur zeigten sich vorteilhafte Krankheitsverläufe für Gleason-Score 6 und 7a. Da sich zwischen Gleason-Score 6 und 7a kein Unterschied zeigte, kann das Indikationsspektrum zukünftig auf Patienten mit einem Gleason-Score von 7a erweitert werden [51,57,59,61]. Ab einem Gleason-Score 7b sollte die LDR-Brachytherapie nicht als Monotherapie angewendet werden. Hier wäre die Kombination von externer perkutaner Bestrahlung mit LDR-Brachytherapie oder eine radikale Prostatektomie besser geeignet.

Bei der Anzahl positiver Stanzbiopsien konnte beobachtet werden, dass bei einem Anteil von $\geq 40\%$ die Wahrscheinlichkeit postoperativ ein biochemisches Rezidiv zu erleiden mit 219% signifikant erhöht war (p -Wert= 0,0005). Patienten, die für eine LDR-Brachytherapie in Frage kommen sollten, daher weniger als 40% Karzinom-Positive Stanzbiopsien vorweisen, um einen optimalen Langzeiterfolg zu gewährleisten. Dies spiegelt sich in der 2021 Leitlinie zur Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms der European Association of Urology wider, wo die LDR-Brachytherapie beim intermediären Risiko im Fall von $\leq 33\%$ positiven Stanzbiopsien empfohlen ist (Kap. 6.2.2.4.2) [33].

Das Prostatavolumen der Patienten sowie ein ein- oder beidseitiger Befall der Prostata zeigten in der statistischen Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das bRFS (p -Wert = 0,86 und 0,28). Bei Viktorin-Baier et al. konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss des Prostatavolumens auf das bRFS beobachtet werden [51]. Bei Kittel et al. war ein erhöhtes Prostatavolumen mit einem leichten protektiven Effekt assoziiert [57]. Das Prostatavolumen der Patienten sollte demnach keine Einschränkung für die Indikation der LDR-Brachytherapie darstellen.

4.4 Unterscheidet sich die Therapie von anderen Therapieformen?

Der LDR-Brachytherapie stehen bei der Primärbehandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms die externe perkutane Bestrahlung (EBRT) und die radikale Prostatektomie (RP) gegenüber. Diese drei Behandlungsoptionen können hinsichtlich ihrer onkologischen Wirksamkeit und Morbidität verglichen werden. Ein klarer Nachteil für eine der Behandlungsoptionen bezüglich der onkologischen Wirksamkeit konnte bisher nicht nachgewiesen werden, obwohl die Wahl der Therapiestrategie einen signifikanten Einfluss auf die Morbidität des Patienten hat [66].

In Deutschland sowie im Ausland herrschen klare Therapietrends was die Auswahl der Behandlungsoptionen betrifft. Die radikale Prostatektomie und externe perkutane Strahlentherapie sind aktuell die am häufigsten durchgeführten Behandlungen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. In Deutschland überwiegt die Therapie mit der radikalen Prostatektomie, in den USA die mit der externen perkutanen Bestrahlung. Die LDR-Brachytherapie wird in Deutschland nur selten durchgeführt [19].

Die LDR-Brachytherapie unterscheidet sich von der radikalen Prostatektomie nicht in der onkologischen Wirksamkeit. Dies konnte in zwei randomisierten Kontrollstudien für das Niedrig-Risiko Prostatakarzinom bereits nachgewiesen werden. Giberti et al. untersuchten in zwei randomisierten Kontrollstudien die onkologische Effektivität der radikalen Prostatektomie im Vergleich zur LDR-Brachytherapie. Ausschließlich Patienten des niedrigen Risikoprofils wurden analysiert. Die zwei Studien zeigten keinen signifikanten Unterschied der biochemischen Rezidivfreiheit (bRFS) [47,48]. Weitere randomisierte Kontrollstudien liegen derzeit nicht vor.

Eine weitere Vergleichsstudie mit hohem Evidenzgrad wurde von Peter Grimm et al. veröffentlicht. Verglichen wurden primäre Behandlungsoptionen der niedrigen, intermediären und hohen Risikogruppe hinsichtlich der onkologischen Wirksamkeit. Die 2012 publizierte Metaanalyse untersuchte das bRFS von LDR-Brachytherapie, HDR-Brachytherapie, radikaler Prostatektomie, externer perkutaner Strahlentherapie und alternativen fokalen Behandlungsverfahren (z.B. Kryotherapie) beim lokal begrenzten Prostatakarzinom. Die Metaanalyse untersuchte Publikationen aus dem Zeitraum von 2000 bis 2010. Einschlusskriterien waren eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 5 Jahren, die Verwendung der Standarddefinitionen eines PSA-Rezidivs (ASTRO, Phoenix und PSA >0,2 ng/ml für die Radikale Prostatektomie) und die Stratifizierung der Patienten in Risikogruppen nach D'Amico, NCCN oder Zelefsky. Von 18.000 untersuchten Arbeiten konnten 848 für die Metaanalyse analysiert werden. Das untersuchte Patientenkollektiv erreichte eine Größe von 52.000 Patienten. Der statistische Endpunkt war das prozentuale bRFS zum Ende des Beobachtungszeitraums der jeweiligen Publikation. Die Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass das durchschnittliche prozentuale bRFS bei Niedrig-Risiko Patienten nach LDR-Brachytherapie am höchsten war. In der Gruppe des intermediären Risikos lag das durchschnittliche bRFS bei der Brachytherapie höher verglichen mit radikaler Prostatektomie (RP) und externer perkutaner Strahlentherapie (EBRT). Im Hoch-Risiko Bereich lagen die Durchschnittswerte für das bRFS am höchsten bei Kombinationsverfahren der LDR-Brachytherapie mit androgener Deprivationstherapie oder EBRT. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass die Monotherapie mit LDR-Brachytherapie bei niedrig Risiko Patienten vorteilhafte Ergebnisse aufweist. Bei Patienten des intermediären Risikoprofils zeigte die Kombination aus Brachytherapie und externer Bestrahlung ebenfalls vorteilhafte Ergebnisse. Beim Hoch-Risiko

Prostatakarzinom war die Kombination aus LDR-Brachytherapie und externer Bestrahlung mit und ohne androgener Deprivationstherapie das Verfahren mit dem besten Langzeiterfolg. Weiterhin gingen die Autoren davon aus, dass es in Zukunft schwierig sein werde große randomisierte Studien durchzuführen. Deshalb könne man sich zum Zeitpunkt nur auf retrospektive Analysen stützen. Die Metaanalyse von Grimm et al. zeigte einen Vorteil der LDR-Brachytherapie für alle Risikogruppen (niedrig, intermediär und hoch) des lokal begrenzten Prostatakarzinoms [63].

Eine retrospektive Studie von Vassil et al. (2010) untersuchte 979 Patienten der intermediären Risikogruppe nach Behandlung mit LDR-Brachytherapie, externer perkutaner Bestrahlung, radikaler retropubischer Prostatektomie oder laparoskopischer radikaler Prostatektomie. Der primäre Endpunkt war bRFS und nach 5-Jahren zeigte sich ein bRFS von 89,5%; 85,7%; 79,9% und 60,2% respektive [64]. Ähnliche Ergebnisse konnten von Goy et al. (2019) gezeigt werden. In der retrospektiv angelegten Studie zeigte sich nach 10-Jahren ein bRFS von 80,2%; 57,1% und 57,0% für die LDR-Brachytherapie, radikale Prostatektomie und externe perkutane Bestrahlung (p-Wert < 0,0001). Bei Goy et al. konnte trotz der Unterschiede im bRFS kein signifikanter Einfluss der Behandlungsmethode auf das progressionsfreie- und metastasenfrem Überleben beobachtet werden [60].

Zwischen der radikalen Prostatektomie und LDR-Brachytherapie bestand laut den von Giberti et al. durchgeführten randomisierten Kontrollstudien kein Unterschied im bRFS beim Niedrig-Risiko Prostatakarzinom. Die Ergebnisse von Grimm, Vassil und Goy et al. zeigten beim Vergleich von LDR-Brachytherapie, externer perkutaner Bestrahlung und radikaler Prostatektomie kein Nachteil bezüglich des bRFS für die Verwendung der LDR-Brachytherapie bei Patienten der niedrigen, intermediären sowie hohen Risikogruppe. Im Gegenteil es ergab sich ein besseres biochemisches rezidivfreies Überleben bei der Verwendung der LDR-Brachytherapie [63,65,66]. Vergleichende randomisierte Kontrollstudien, die diese Aussage auf dem höchsten Evidenzniveau geprüft haben, existieren derzeit nicht.

Die Morbidität der LDR-Brachytherapie ist im Vergleich zur radikalen Prostatektomie und externen perkutanen Bestrahlung geringer. Im Vergleich zur externen perkutanen Bestrahlung zeigten sich weniger Nebenwirkungen des Darmtrakts, wohingegen Miktionsbeschwerden nach einer Behandlung mit der LDR-Brachytherapie häufiger auftraten, hier zeigten sich post-interventionelle Katheterisierungsraten und Miktionsstörungen, die sich bei 90% der Patienten innerhalb von einem Jahr normalisierten. Verglichen mit der radikalen Prostatektomie zeigten sich für Harninkontinenz und sexuelle Zufriedenheit statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Brachytherapie [38]. Die frühzeitig abgebrochenen SPIRIT-Studie hat unter anderem die Nebenwirkungen der radikalen Prostatektomie und Brachytherapie verglichen. Laut post-interventioneller Befragungen der Patienten ergab sich ein signifikanter Unterschied im Bereich der Inkontinenz und sexuellen Zufriedenheit zugunsten der Brachytherapie (p-Wert = 0,001) [39]. Eine Metanalyse von Lardas et al. (2017) zeigte, dass Männer nach radikaler Prostatektomie vermehrt über Inkontinenz und erektile Dysfunktion klagten, was bei der LDR-Brachytherapie seltener vorkam. Es konnte gezeigt werden, dass die Wahl der Behandlungsmethode beim lokal begrenzten Prostatakarzinom einen nachweislichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten hatte [67]. Patienten können bei der Seed-Implantation

aufgrund der minimal-invasiven Operationstechnik nach einer stationären Übernachtung entlassen werden. Ist die Therapie mit der Seed-Implantation abgeschlossen sind keine weiteren Sitzungen erforderlich. Anschließende Rehabilitationsmaßnahmen werden nur äußerst selten von den Patienten in Anspruch genommen. Außerdem treten post-operative schwerwiegende Komplikationen (Lungenembolie, tiefe Beinvenenthrombose, Herzinfarkt, post-operative Nachblutung) fast nie auf.

Trotz nachweislicher Wirksamkeit und geringer Morbidität wird die LDR-Brachytherapie mittlerweile nur selten angewendet. Der Höhepunkt wurde 2005 in den USA erreicht, wo eine Brachytherapie in 44,5% der Fälle beim lokal begrenzten Prostatakarzinom angewendet wurde [68]. Seither konnte ein stetiger Abwärtstrend beobachtet werden und eine LDR-Brachytherapie mit und ohne Kombination einer externen perkutanen Bestrahlung wurde in 22% der Fälle angewendet. Eine Brachytherapie als Monotherapie wurde nur in 16% der Fälle angeboten. Diese Daten beziehen sich auf Patienten der Vereinigten Staaten von Amerika [69]. Eine Studie von Hager et al. konnte zeigen, dass Patienten in Deutschland mit rund zwei Dritteln ,im überwiegenden Maß, eine radikale Prostatektomie erhalten haben [19].

Gründe für die eingeschlagenen Therapiepfade in Deutschland sind multifaktoriell. Bei Prostatakarzinomen mit einem Gleason-Score 6 wird laut AWMF Leitlinie zunächst die Aktive Überwachung empfohlen, gleiches gilt für die LDR-Brachytherapie, die in Deutschland ebenfalls nur bei einem Gleason-Score von 6 empfohlen wird [21]. Die LDR-Brachytherapie steht demnach bei der Indikationsstellung in Konkurrenz zur Aktiven Überwachung was dazu beitragen könnte, dass seltener eine LDR-Brachytherapie empfohlen wird. Die Modernisierung der externen perkutanen Bestrahlung der Prostata in Form von intensitätsmodulierter (IMRT) und bildgeführter Strahlentherapie (IGRT) hat dazu geführt, dass die externe Bestrahlung der Prostata häufiger angewendet wird. In den USA werden heutzutage 80% der Patienten mit einer externen perkutanen Bestrahlung therapiert [69]. Hinzu kommt, dass die Einführung der roboter-assistierten laparoskopischen radikalen Prostatektomie große Beliebtheit erlangt hat, was ebenfalls zur Verdrängung der LDR-Brachtherapie beigetragen haben könnte.

Trotz guter Wirksamkeit und geringer Morbidität steht die LDR-Brachytherapie heute im Schatten der externen perkutanen Strahlentherapie (EBRT) und radikalen Prostatektomie.

4.5 Limitationen der Ergebnisse

Unsere Resultate liefern die klare Aussage der gleichen Wirksamkeit bei der Anwendung der LDR-Brachytherapie für das Prostatakarzinom mit Gleason-Score 7a verglichen mit Gleason-Score 6. Aufgrund der retrospektiven Analyse ist die Aussagekraft limitiert.

4.6 Ausblick auf zukünftige Strategien

Unsere Daten belegen die identische onkologische Wirksamkeit bei der Anwendung der LDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom mit Gleason-Scores von 6 und 7a und sind mit den Ergebnissen der internationalen Literatur vergleichbar. Aufgrund dieser Tatsache und multipler weiterer Studien (siehe Tabelle 10), könnte das Indikationsspektrum der LDR-Brachytherapie zukünftig auf den früh-intermediären Risikobereich (Gleason-Score 7a) erweitert werden.

Die PREFERE, SPIRIT-, START- und SABRE-Studien waren randomisierte Kontrollstudien, die aufgrund mangelnder Rekrutierung abgebrochen wurden, diese Studien sollten radikale Prostatektomie, LDR-Brachytherapie und externe perkutane Bestrahlung vergleichen. Somit sind die beiden durch Giberti et al. durchgeführten randomisierten Kontrollstudien die einzigen zwei abgeschlossenen Studien mit einem Evidenzniveau von 1a.

Trotz zahlreicher retrospektiver und prospektiver Arbeiten sowie einer Metaanalyse, die für eine Indikationserweiterung der LDR-Brachytherapie sprechen, hat der G-BA aufgrund fehlender randomisierter Kontrollstudien nur eine eingeschränkte Empfehlung für die LDR-Brachytherapie ausgegeben. Mangelnde Evidenz gäbe es bei den verschiedenen Therapieverfahren vor Allem in der Frage der Gesamtmortalität. Zudem heißt es laut G-BA, dass das PSA-freie Überleben nicht als Surrogatparameter für die Mortalität anzusehen sei. Daher seien Arbeiten mit biochemischen rezidivfreien Überleben (siehe Tabelle 10) als primärer Endpunkt in ihrer Aussagekraft nicht belastbar. An einer anderen Stelle des Berichts lautet die Aussage des G-BA: „aus Erfahrungen mittlerweile mehrerer abgebrochener RCT (*eng. randomized control trial*) zur LDR-Brachytherapie wurde deutlich, dass mit Blick auf die benötigte Stichprobengröße und Nachbeobachtungszeit in Bezug auf die Mortalität die Generierung weiterer Erkenntnisse zur Brachytherapie auf dem höchsten Evidenzlevel bis auf Weiteres faktisch nicht möglich erscheint“ [38].

Die Mortalität, die bei anderen Tumorentitäten den primären Endpunkt der Datenlage hinsichtlich des Therapieerfolgs darstellt, scheint beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zumindest in der Durchführung ein Problem darzustellen.

Die ProtecT Studie aus Großbritannien untersuchte die Effektivität der Behandlung des lokal begrenzten Prostatakarzinoms in einer großen prospektiven Screening-Studie. Verglichen wurden externe perkutane Bestrahlung, radikale Prostatektomie und aktive Überwachung i.e. Active Surveillance. In einem Zeitraum von 1999 bis 2009 unterliefen insgesamt 82.429 Männer einem PSA-Screening, wovon 1643 Männer mit einem lokal begrenzten Prostatakarzinom diagnostiziert und anschließend randomisiert wurden.

Nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 10 Jahren hatte das lokal begrenzte Prostatakarzinom nur eine geringe allgemeine Mortalität, 17 Teilnehmer starben aufgrund der Folgen eines Prostatakarzinoms. Es konnte kein Überlebensvorteil für einen der Therapiearme im Vergleich zur aktiven Überwachung nachgewiesen werden. Unabhängig von welcher Strategie, lag die 10-Jahre-Mortalitätsrate bei ungefähr 1%. Jedoch zeigte sich in der Gruppe der aktiven Überwachung eine signifikant höhere Rate an Krankheitsprogression und Metastasierungen ($p < 0,001$). Da sich trotz höherer Metastasierungsraten in einem Arm und primäre kurativ intendierte Therapien mit niedriger Metastasierungsraten im anderen Armen kein Unterschied in der Gesamtmortalität zeigte, ließe sich laut den Autoren durch die großen Fortschritte der medikamentösen Tumorthapie des metastasierten Prostatakarzinoms erklären [70].

In dem vom G-BA publizierten Artikel zur Zusammenfassung der Datenlage der LDR-Brachytherapie heißt es an einer Stelle: „Bei Tumorerkrankungen mit sehr niedriger Mortalität rücken die Auswirkungen auf die Morbidität in den Vordergrund. Die Entwicklung einer metastasierten Erkrankung ist für den Patienten relevant auch ohne unmittelbar lebensbedrohlich zu sein, denn diese bedeutet weitere Therapie, Nebenwirkungen und menschliches Leid“ (Tragende Gründe, G-BA Kapitel 2.2.8 , S.14) [38].

Die Ergebnisse der ProtecT-Studie zeigten, dass eine primäre Therapie jeglicher Art das Risiko verminderte eine progrediente und schlussendlich metastasierte Erkrankung zu erleiden.

Randomisierte Kontrollstudien zum Vergleich der Therapieoptionen beim lokal begrenzten Prostatakarzinom sind weiterhin erforderlich, um eine Indikationserweiterung der LDR-Brachytherapie zu untermauern. Da die Mortalität beim Prostatakarzinom im Allgemeinen gering ist, bereitet sie als primärer Endpunkt bei der Durchführung von Studien Schwierigkeiten. Aufgrund der bisher gescheiterten Studien, die Gesamtmortalität als primären Endpunkt untersucht haben, wäre es empfehlenswert andere primäre Endpunkte festzulegen.

Das biochemische rezidivfreie Überleben ist kein Surrogat-Parameter für Mortalität. Als Parameter für die Effektivität einer primären Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms eignet sich der PSA-Wert jedoch sehr gut. Regelmäßige PSA-Kontrollen können das Scheitern einer primären Therapie und progrediente Erkrankungen mit hoher Sensitivität detektieren. Um die Durchführung einer zukünftigen randomisierten Kontrollstudie zu vereinfachen, könnten biochemisches rezidivfreies Überleben (bRFS) und Krankheitsprogression als primärer Endpunkt festgelegt werden. Als sekundäre Endpunkte könnten Nebenwirkungen, funktionelle Ergebnisse und Patientenzufriedenheit analysiert werden. Somit ließe sich eine einfach durchzuführende randomisierte Kontrollstudie planen, die über einen überschaubaren Zeitraum aussagekräftige Resultate hervorbringen könnte.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die low dose rate (LDR) Brachytherapie (*brachys* = *griech.*: „kurz“) ist eine minimal invasive Behandlungsoption für das lokal begrenzte Prostatakarzinom. Sie ist eine Form der Strahlentherapie, und mittlerweile haben randomisierte Kontrollstudien gezeigt, dass beim Niedrig-Risiko Prostatakarzinom kein Unterschied im onkologischen Therapierfolg zwischen radikaler Prostatektomie und LDR-Brachytherapie besteht. Ziel dieser Auswertung war die onkologische Wirksamkeit der LDR-Brachytherapie bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen des niedrigen, intermediären sowie hohen Risikoprofils. Eine retrospektive Analyse wurde an 733 Patienten, die zwischen 2004 und 2019 in zwei Zentren in Deutschland mit einer LDR-Brachytherapie behandelt wurden, durchgeführt. Die Kaplan-Meier Methode genutzt und ein biochemisches Rezidiv wurde definiert als ein PSA-Anstieg um ≥ 2 ng/ml nach zuvor gemessenem Nadir („Nadir+2“-Definition).

618 Patienten konnten ausgewertet werden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 52 Monate (3-180), das biochemische rezidivfreie Überleben (bRFS) betrug 87,87% für die Gesamtkohorte. Besseres bRFS wurde bei Patienten mit Gleason Score (GS) $\leq 7a$ beobachtet ($p < 0.0001$). Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen GS 6 und 7a. D'Amico Risikogruppe, initialer PSA-Wert sowie Anteil Karzinom-Positiver Stanzbiopsien hatten einen signifikanten Einfluss auf bRFS (p -Wert $< 0,0001$; $< 0,0001$ und $0,0005$). Prostatavolumen und ein- oder beidseitiger Befall der Prostata hatten keinen signifikanten Einfluss auf bRFS (p -Wert = 0,86 und 0,28).

Unsere Daten zeigten, dass die LDR-Brachytherapie eine exzellente Behandlungsoption für das lokal begrenzte Prostatakarzinome darstellt. Sie bietet gute onkologische Kontrolle für Prostatakarzinome mit einem Gleason-Score von 6 und 7a. Sie ist nebenwirkungsarm und hat zu keinen schwerwiegenden post-operativen Komplikation geführt. Das Verfahren hat seine Limitierung bei Prostatakarzinomen von höherem Malignitätsgrad ab \geq Gleason Score von 7b. Bei diesen Patienten scheint die alleinige LDR-Brachytherapie zur Behandlung nicht auszureichen. Ein klarer Vorteil der LDR-Brachytherapie liegt in der vergleichweisen einfachen Durchführbarkeit, den geringen Operationsrisiken und dem nur passageren Nebenwirkungen der Therapie.

6 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Krebs in Deutschland für 2017/2018 Prostata C61, Hrsg.: Robert-Koch Institut 2022.
- 2 Krebs in Deutschland für 2014/2015 Prostata C61, Hrsg.: Robert-Koch Institut 2017.
- 3 Dhom G. Pathologie des Prostata-Carcinoms. In: Frohmüller H, editor. Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 1981; pp 9–16.
- 4 Waterbor JW, Bueschen AJ. Prostate cancer screening (United States). *Cancer Causes Control*. 1995 May;6(3):267–74.
- 5 Humphrey PA. Histopathology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017 Oct;7(10):a030411.
- 6 McNeal JE. Anatomy of the prostate: an historical survey of divergent views. *Prostate*. 1980;1(1):3–13.
- 7 Gleason DF, Mellinger GT, Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. *J Urol*. 1974 Feb;197(2S):S134–9.
- 8 Hupe MC, Offermann A, Sailer V, Merseburger AS, Perner S. Das neue ISUP 2014/WHO 2016 Prostatakarzinom-Grading – Status quo 5 Jahre nach seiner Einführung. *Aktuel Urol*. 2019 Nov;50(06):619–24.
- 9 Brookman-May S, May M, Wieland W-F, Lebentrau S, Gunia S, Koch S, et al. Should we abstain from Gleason score 2-4 in the diagnosis of prostate cancer? Results of a German multicentre study. *World J Urol*. 2012 Feb;30(1):97–103.
- 10 Brierly J.D. et al. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition | UICC. [cited 2022 Jan 21]. Available from: <https://www.uicc.org/resources/tnm-classification-malignant-tumours-8th-edition>
- 11 Haring A (AZQ). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. 2021; pp. 31; 43; 263.
- 12 Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*. 1999 Dec;16(6):621–6.
- 13 Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a Human Prostate Specific Antigen. *J Urol*. 2017;197(2S):S148–52.
- 14 Papsidero LD, Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. *Cancer Res*. 1980 Jul;40(7):2428–32.
- 15 Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS, Redwine E. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med*. 1987 Oct;317(15):909–16.
- 16 Rassweiler J. Ultraschall in der Urologie. Ultraschall in der Urologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012; pp 249–60.
- 17 Rodrigues G, Warde P, Pickles T, Crook J, Brundage M, Souhami L, et al. Pre-treatment risk stratification of prostate cancer patients: A critical review. *Can Urol Assoc J*. 2012 Apr;6(2):121–7.
- 18 Hruza M, Bermejo JL, Flinspach B, Schulze M, Teber D, Rumpelt HJ, et al. Long-term oncological outcomes after laparoscopic radical prostatectomy. *BJU Int*. 2013 Feb;111(2):271–80.
- 19 Hager B, Kraywinkel K, Keck B, Katalinic A, Meyer M, Zeissig SR, et al. Integrated prostate cancer centers might cause an overutilization of radiotherapy for low-risk prostate cancer: A comparison of treatment trends in the United States and Germany from 2004 to 2011. *Radiother Oncol*. 2015 Apr;115(1):90–5.
- 20 Krieger H. Strahlenphysik, Dosimetrie und Strahlenschutz. Wiesbaden: Vieweg+Teubner Verlag; 1998. DOI: 10.1007/978-3-663-11534-2 ; p.249.
- 21 Haring A (AZQ). S3-Leitlinie Prostatakarzinom. 2021; p. 372.
- 22 Pasteau O and Degrais P (1914) The Radium treatment of cancer of the prostate. *Arch Roentgen Ray*, 18: 396- 410.
- 23 Holm HH. The history of interstitial brachytherapy of prostatic cancer. *Semin Surg Oncol*. 1997 Nov-Dec;13(6):431-7. doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199711/12)13.

- 24 Forssell G (1931) "La lutte sociale contre le cancer". *J de Radiol et d'Electrol*, 15: 621-34.
- 25 Lawrence D, Sondhaus C, Feder B and Scallon J (1966) Soft X-ray "seeds" for cancer therapy. *Radiology*, 86: 143.
- 26 Whitmore WF, Hilaris B, Grabstald H. Retropubic implantation to iodine 125 in the treatment of prostatic cancer. *J Urol*. 1972 Dec;108(6):918–20.
- 27 Holm HH, Juul N, Pedersen JF, Hansen H, Strøyer I. Transperineal 125iodine seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. *J Urol*. 1983 Aug;130(2):283–6.
- 28 Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE, Heaney C, Gasparich J, Quackenbush J, et al. Technical improvement in permanent seed implantation: a two-stage brachytherapy system. Description and comparison with current technique. *Brachytherapy*. 2004;3(1):34–40.
- 29 Battermann JJ. I-125 implantation for localized prostate cancer: the Utrecht University experience. *Radiother Oncol*. 2000 Dec;57(3):269–72.
- 30 Anderson EM, Kim S, Sandler HM, Kamrava M. High-dose-rate fractionated brachytherapy monotherapy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Contemp Brachytherapy*. 2021 Aug;13(4):365–72.
- 31 Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Feb;67(2):327–33.
- 32 Machtens S, Baumann R, Hagemann J, Warszawski A, Meyer A, Karstens JH, et al. Long-term results of interstitial brachytherapy (LDR-Brachytherapy) in the treatment of patients with prostate cancer. *World J Urol*. 2006 Aug;24(3):289–95.
- 33 N. Mottet (Chair), P. Cornford (Vice-chair), R.C.N. van den Bergh, E. Briers, Expert Patient Advocate (European Prostate Cancer Coalition/Europa UOMO), M. De Santis, S. Gillissen, J. Grummet, A.M. Henry, T.H. van der Kwast, T.B. Lam, M.D. Mason, S. O'Hanlon, D.E. Oprea-Lager, G. Ploussard, H.G. van der Poel, O. Rouvière, I.G. Schoots, D. Tilki, T. Wiegel, Professionals S-O. EAU Guidelines: Prostate Cancer. Part 6: Treatment. [cited 2022 Jan 27]. Available from: https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#note_704
- 34 Davis BJ, Horwitz EM, Lee WR, Crook JM, Stock RG, Merrick GS, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2012 Jan;11(1):6–19.
- 35 Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1998 Apr;41(1):101–8.
- 36 Papagikos MA, Deguzman AF, Rossi PJ, McCullough DL, Clark PE, Lee WR. Dosimetric quantifiers for low-dose-rate prostate brachytherapy: is V(100) superior to D(90)? *Brachytherapy*. 2005;4(4):252–8.
- 37 Orio P, Wallner K, Merrick G, Herstein A, Mitsuyama P, Thornton K, et al. Dosimetric parameters as predictive factors for biochemical control in patients with higher risk prostate cancer treated with Pd-103 and supplemental beam radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Feb;67(2):342–6.
- 38 Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesaus-schusses über eine Richtlinie über Maßnahmen zur Qualitätssicherung nach § 136 Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 Fünftes Buch Sozialgesetzbuch (SGB V) für die Behandlung mit interstitieller LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Pros-tatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil
- 39 Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, Ma C, Fung S, Alibhai S, et al. Comparison of health-related quality of life 5 years after SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clin Oncol*. 2011 Feb;29(4):362–8.
- 40 Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Aug;45(1):59–67.
- 41 Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Dorsey AT. Temporal resolution of urinary morbidity following prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Apr;47(1):121–8.
- 42 Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Aug;48(1):119–24.
- 43 Zeitlin SI, Sherman J, Raboy A, Lederman G, Albert P. High dose combination

- radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol.* 1998 Jul;160(1):91–5; discussion 95-96.
- 44 Snyder KM, Stock RG, Hong SM, Lo YC, Stone NN. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following ¹²⁵I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jun;50(2):335–41.
- 45 Merrell KW, Davis BJ, Goulet CC, Furutani KM, Mynderse LA, Harmsen WS, et al. Reducing seed migration to near zero with stranded-seed implants: Comparison of seed migration rates to the chest in 1000 permanent prostate brachytherapy patients undergoing implants with loose or stranded seeds. *Brachytherapy.* 2019 Jun;18(3):306–12.
- 46 Wiegel T, Albers P, Bartkowiak D, Bussar-Maatz R, Härter M, Kristiansen G, et al. Results of a randomized trial of treatment modalities in patients with low or early-intermediate risk prostate cancer (PREFERE trial). *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Jan;147(1):235–42.
- 47 Giberti C, Chiono L, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E. Radical retropubic prostatectomy versus brachytherapy for low-risk prostatic cancer: a prospective study. *World J Urol.* 2009 Oct;27(5):607–12.
- 48 Giberti C, Gallo F, Schenone M, Gastaldi E, Cortese P, Ninotta G, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol.* 2017 Apr;24(2):8728–33.
- 49 NCIC Clinical Trials Group. A Phase III Study of Active Surveillance Therapy Against Radical Treatment in Patients Diagnosed With Favourable Risk Prostate Cancer [START]. clinicaltrials.gov; 2021; [cited 2022 Jan 27]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00499174>
- 50 Eccles BK, Cross W, Rosario DJ, Doble A, Parker C, Logue J, et al. SABRE 1 (Surgery Against Brachytherapy - a Randomised Evaluation): feasibility randomised controlled trial (RCT) of brachytherapy vs radical prostatectomy in low-intermediate risk clinically localised prostate cancer. *BJU Int.* 2013 Aug;112(3):330–7.
- 51 Viktorin-Baier P, Putora PM, Schmid H-P, Plasswilm L, Schwab C, Thoeni A, et al. Long-term oncological and functional follow-up in low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: results from the prospective nationwide Swiss registry: Long-term outcomes of LDR-BT. *BJU Int.* 2020 Jun;125(6):827–35.
- 52 Horwitz EM, Thames HD, Kuban DA, Levy LB, Kupelian PA, Martinez AA, et al. Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled analysis. *J Urol.* 2005 Mar;173(3):797–802.
- 53 Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2005 May;173(5):1562–6.
- 54 Lazarev S, Thompson MR, Stone NN, Stock RG. Low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: outcomes at >10 years of follow-up. *BJU Int.* 2018 May;121(5):781–90.
- 55 Munro NP, Al-Qaisieh B, Bownes P, Smith J, Carey B, Bottomley D, et al. Outcomes from Gleason 7, intermediate risk, localized prostate cancer treated with Iodine-125 monotherapy over 10 years. *Radiother Oncol.* 2010 Jul;96(1):34–7.
- 56 Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Oct;81(2):376–81.
- 57 Kittel JA, Reddy CA, Smith KL, Stephans KL, Tendulkar RD, Ulchaker J, et al. Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate ¹²⁵I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015 Jul;92(4):884–93.
- 58 Gestaut MM, Cai W, Vyas S, Patel BJ, Hasan SA, MunozMaldonado Y, et al. Low-Dose-Rate Brachytherapy Versus Cryotherapy in Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017 May;98(1):101–7.
- 59 Langley SEM, Soares R, Uribe J, Uribe-Lewis S, Money-Kyrle J, Perna C, et al. Long-term oncological outcomes and toxicity in 597 men aged ≤60 years at time of low-dose-rate brachytherapy for localised prostate cancer. *BJU Int.* 2018 Jan;121(1):38–45.

- 60 Goy BW, Burchette R. Ten-year treatment complication outcomes of radical prostatectomy vs external beam radiation vs brachytherapy for 1503 patients with intermediate risk prostate cancer. *Brachytherapy*. 2021 Dec;20(6):1083–9.
- 61 Uribe-Lewis S, Uribe J, Bourke V, Deering C, Higgins D, Mehta S, et al. Long-term survival after low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: the Royal Surrey experience. *BJU Int*. 2021 Aug DOI: 10.1111/bju.15585
- 62 Siegsmund M, Musial A, Weiss J, Alken P. [Ldr brachytherapy, a minimally invasive alternative in the treatment of organ-confined prostate cancer]. *Onkologie*. 2001 Sep;24 Suppl 5:46–50.
- 63 Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group: CANCER CONTROL RATES: COMPARISON OF TREATMENT OPTIONS. *BJU International*. 2012 Feb;109:22–9.
- 64 Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, Angermeier KW, Altman A, Chehade N, et al. Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. *Urology*. 2010 Nov;76(5):1251–7.
- 65 Goy BW, Burchette R, Soper MS, Chang T, Cosmatos HA. Ten-Year Treatment Outcomes of Radical Prostatectomy Vs External Beam Radiation Therapy Vs Brachytherapy for 1503 Patients With Intermediate-risk Prostate Cancer. *Urology*. 2020 Feb;136:180–9.
- 66 Vassil AD, Murphy ES, Reddy CA, Angermeier KW, Altman A, Chehade N, et al. Five year biochemical recurrence free survival for intermediate risk prostate cancer after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or permanent seed implantation. *Urology*. 2010 Nov;76(5):1251–7.
- 67 Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, De Santis M, Bellmunt J, Van den Broeck T, et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017 Dec;72(6):869–85.
- 68 Mahmood U, Pugh T, Frank S, Levy L, Walker G, Haque W, et al. Declining use of brachytherapy for the treatment of prostate cancer. *Brachytherapy*. 2014 Apr;13(2):157–62.
- 69 Andring L, Yoder A, Pezzi T, Tang C, Kumar R, Mahmood U, et al. PSA: Declining utilization of prostate brachytherapy. *Brachytherapy*. 2022 Feb;21(1):6–11.
- 70 Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct;375(15):1415–24.

7 TABELLARISCHER ANHANG

Abbildung Nr. 1: Altersspezifische Erkrankungsraten in Deutschland für die Jahre 1980, 1990 und 2006; Quelle: 2019 „Krebs in Deutschland“, Hrsg.: Robert-Koch-Institut

Abbildung Nr. 2: Das neue ISUP 2014/ WHO 2016 Prostatakarzinom-Grading – Status quo 5 Jahre nach seiner Einführung; Hrsg.: Thieme

Abbildung Nr. 3: Hager et al. Integrated prostate cancer centers might cause an overutilization of radiotherapy for low-risk prostate cancer: A comparison of treatment trends in the United States and Germany from 2004 to 2011

Abbildung Nr. 4: Awan et al. Historical review of interstitial prostate brachytherapy (2008). Links: verschiedene Formen von “Stranded”-Seeds. Rechts: Röntgenbild des Beckens nach vollständiger Implantation von Iod-Seeds mit gewünschter homogener Verteilung.

Abbildung Nr. 5: Die Steinschnittlagerung aus Nowotka C et al.: OTA- Lehrbuch: Ausbildung zur Operationstechnischen Assistenz, pp. 81–124, 2014, Springer Verlag

Abbildung Nr. 6: Sagittale Ansicht des Patienten mit einliegender transrektaler Ultraschallsonde, Stepper-Unit, Template und Implantationsnadel aus A.Gerbaulet et al.: The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy_p471-p478, ESTRO 2002

Abbildung Nr. 7: Definition des Zielvolumens durch schrittweises Darstellen der Prostata aus A.Gerbaulet et al.: The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy_p471-p478, ESTRO 2002.

Abbildung Nr. 8: Links: Markieren der Tiefenebenen in 1-Zentimeter Schritten auf dem Bildschirm des C-Bogens. Rechts: Planungssoftware mit parallel erhobenen Transversalschnitten der Prostata mit der transrektalen Ultraschallsonde

Abbildung Nr. 9: 3-D-Rekonstruktion des Zielvolumens (Prostata), mit den Risikoorganen: Urethra (in Gelb) sowie Rektum (in Blau). Links: Projiziertes Template mit Koordinatensystem für die Implantation der ebenfalls dargestellten geplanten Seeds in koronarer Ansicht. Rechts: in Sagittaler Ansicht.

Abbildung Nr. 10: Implantation der Iod-Seeds

Abbildung Nr. 11: Viktorin-Baier et Al. (2020): Long-term oncological and functional follow-up in low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer: results from the prospective nationwide Swiss registry.

Abbildung Nr. 12: Kittel et al (2015): Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate ¹²⁵I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer

Tabelle Nr. 1: Übersicht über die WHO-Einteilung der Prostatakarzinome in ihre histologische Entität

Tabelle Nr. 2: Klassifikation nach der 8. Auflage der Union international contre le cancer (UICC) 2017 des Adenokarzinoms der Prostata

Tabelle Nr. 3: Prostatakarzinomstadien nach National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Klassifikation

Tabelle Nr. 4: D'Amico Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms

Tabelle Nr. 5: Überblick über die Geschichte der Brachytherapie

Tabelle Nr. 6: D'Amico Risikoklassifikation des Prostatakarzinoms

Tabelle Nr. 7: Patientencharakteristika, Zusammenfassung der Untersuchungsparameter mit Häufigkeitsangaben (n) und prozentuale Anteile (%)

Tabelle Nr. 8: Häufigkeitsangaben und biochemische Rezidivraten in Absoluter Zahl (n) und Prozent

Tabelle Nr. 9: Hazard Ratio des biochemischen Rezidivs (biochemical failure) basierend auf monovariater und multivariater Regressionsanalysen.

Tabelle Nr. 10: Resultate anderer Studien der LDR-Brachytherapie mit biochemischem rezidivfreiem Überleben als Endpunkt.

Kaplan-Meier Kurve Nr. 1: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Gleason Score

Kaplan-Meier Kurve Nr. 2: Biochemische Rezidivfreiheit des Monotherapie Kollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Gleason Score

Kaplan-Meier Kurve Nr. 3: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Gleason Group

Kaplan-Meier Kurve Nr. 4: Biochemische Rezidivfreiheit des Monotherapie Kollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Gleason Group

Kaplan-Meier Kurve Nr. 5: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach D'Amico Risikogruppen

Kaplan-Meier Kurve Nr. 6: Biochemische Rezidivfreiheit des Monotherapie Kollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach D'Amico Risikogruppen

Kaplan-Meier Kurve Nr. 7: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach initial-PSA

Kaplan-Meier Kurve Nr. 8: Biochemische Rezidivfreiheit des Monotherapie Kollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach initial-PSA

Kaplan-Meier Kurve Nr. 9: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Altersgruppen

Kaplan-Meier Kurve Nr. 10: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Anteil positiver Biopsien

Kaplan-Meier Kurve Nr. 11: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert nach Befall der Seitenlappen

Kaplan-Meier Kurve Nr. 12: Biochemische Rezidivfreiheit des Gesamtkollektivs nach "Nadir + 2" Definition gruppiert in Mono- vs. Kombitherapie

8 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name und Vorname: Carl, Nicolas

Geburtsdatum: 19.01.1995

Geburtsort: Heidelberg

SCHULISCHER WERDEGANG

2001 – 2014 Loretto Grundschule, Emil-Thoma Schule und
anschließend St. Landolin Schule

31.05.2014 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2015/2016 Beginn des Studiums der Humanmedizin
an der Universität Vilnius, Litauen

WS 10/2019 – SS
07/2020 Jahresstipendium an der Universität Rostock

08.06.2021 Abschluss des Studiums der Humanmedizin an der
Universität Vilnius

07/2021 Approbation zum Arzt

9 DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. mult. Jens J. Rassweiler danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Besonderen Dank schulde ich meinem Vater Dr. med. Stefan Carl aus dem Kreiskrankenhaus Emmendingen für die Überlassung von einem Teil der verwendeten Daten.

Darüber hinaus danke ich beiden dafür, dass Sie zum Verständnis vieler Quellen verhalfen, mir wichtige sachliche Hinweise gaben und stets für eine enge Betreuung zur Verfügung standen.

Darüber hinaus danke ich Herrn Anton Wagner, der mir ebenfalls zum Verständnis vieler Quellen zur LDR-Brachytherapie verhalf.