

Journal für
Urologie und Urogynäkologie

Zeitschrift für Urologie und Urogynäkologie in Klinik und Praxis

**Neoadjuvante und adjuvante
Kurzzeit-Hormontherapie in
Kombination mit konformaler
HDR-Brachytherapie beim
Prostatakarzinom**

Martin T, Baltas D, Dannenberg T
Kurek R, Röddinger S, Tunn UW
Zamboglou N

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (3)
(Ausgabe für Österreich), 11-15*

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (3)
(Ausgabe für Schweiz), 10-14*

*Journal für Urologie und
Urogynäkologie 2004; 11 (3)
(Ausgabe für Deutschland), 8-12*

Homepage:

www.kup.at/urologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Indexed in Scopus

Member of the



www.kup.at/urologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. 022031116M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Neoadjuvante und adjuvante Kurzzeit-Hormontherapie in Kombination mit konformaler HDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom

T. Martin¹, R. Kurek¹, S. Röddiger¹, T. Dannenberg², D. Baltas¹, U. W. Tunn², N. Zamboglou¹

Zielsetzung: Auswertung der Behandlungsergebnisse der neoadjuvanten und adjuvanten Kurzzeit-Hormontherapie kombiniert mit konformaler HDR-Brachytherapie und externer Radiotherapie beim Prostatakarzinom. **Patienten und Methoden:** Von 01/97 bis 09/99 behandelten wir 102 Patienten mit Prostatakarzinomen im Stadium T1–3 N0 M0. Im Stadium T1–2 befanden sich 71, im Stadium T3 31 Patienten. Der mediane prätherapeutische PSA-Wert betrug 15,3 ng/ml. Nach ultraschallgesteuerter transrektaler Implantation von vier Afterloadingnadeln erfolgte die CT-gestützte 3D-Brachytherapie-Planung. Alle Patienten erhielten vier HDR-Implantate mit einer Referenzdosis von 5 Gy oder 7 Gy pro Implantat. Die Zeit zwischen jedem Implantat betrug jeweils 14 Tage. Nach der Brachytherapie folgte die externe Radiotherapie bis 39,6 Gy oder 45,0 Gy. Alle Patienten erhielten eine neoadjuvante und adjuvante Kurzzeit-Hormontherapie, die 2–19 Monate vor der Brachytherapie eingeleitet und 3 Monate nach Abschluß der externen Radiotherapie abgesetzt wurde (mediane Dauer: 9 Monate). **Ergebnisse:** Die mediane Nachbeobachtungszeit war 2,6 Jahre (range: 2,0–4,1 Jahre). Die biochemische Kontrollrate betrug 82 % nach 3 Jahren. Bei 14/102 Patienten registrierten wir ein biochemisches Rezidiv, bei 5/102 Patienten ein klinisches Rezidiv. Das Gesamtüberleben betrug 90 %, das krankheitsspezifische Überleben 98,0 % nach 3 Jahren. Ein Patient entwickelte eine prostatespezifische Fistel als späte Grad 4-Toxizität. Akute Grad-3 Toxizitäten traten bei 4 %, späte Grad-3 Toxizitäten bei 5 % der Patienten auf. **Schlußfolgerung:** Die neoadjuvante und adjuvante Kurzzeit-Hormontherapie kombiniert mit konformaler HDR-Brachytherapie und externer Radiotherapie erweist sich als sichere und wirksame Behandlungsmodalität beim Prostatakarzinom mit minimalen behandlungsbedingten Toxizitäten und einer vielversprechenden biochemischen Kontrollrate nach medianer Nachbeobachtungszeit von 2,6 Jahren.

Purpose: To evaluate treatment outcome of neoadjuvant and adjuvant short-term hormonal treatment combined with conformal HDR brachytherapy and external beam irradiation (EBRT) in prostate cancer. **Patients and Methods:** Between 01/97 and 09/99 we treated 102 patients with stage T1–3 N0 M0 prostate cancer. Stage T1–2 was found in 71, T3 in 31 patients. Median pretreatment PSA level was 15.3 ng/ml. After ultrasound-guided transrectal implantation of four afterloading needles, CT based 3D brachytherapy planning was performed. All patients received four HDR implants using a reference dose per implant of 5 Gy or 7 Gy. Time between each implant was 14 days. After brachytherapy EBRT followed up to 39.6 Gy or 45.0 Gy. All patients received short-term hormonal treatment, starting 2–19 months before brachytherapy, ending 3 months after EBRT (median duration: 9 months). **Results:** Median follow-up was 2.6 years (range: 2.0–4.1 years). Biochemical control rate was 82 % at 3 years. In 14/102 patients we noted biochemical failure, in 5/102 patients clinical failure. Overall survival was 90 %, disease specific survival 98.0 % at 3 years. One patient developed a prostatespecific fistula as late grade 4 toxicity. Acute grade 3 toxicity occurred in 4 %, late grade 3 toxicity in 5 %. **Conclusions:** Neoadjuvant and adjuvant short-term hormonal treatment combined with conformal HDR brachytherapy and EBRT is a safe and effective treatment modality in prostate cancer with minimal associated toxicity and encouraging biochemical control rates after a median follow-up of 2.6 years. *J Urol Urogynaekol* 2004; 11 (3): 11–15.

Die interstitielle HDR-Brachytherapie mit Iridium-192 im Afterloadingverfahren konnte sich in den 1990er Jahren als neue konformale Bestrahlungstechnik beim Prostatakarzinom etablieren. Die transperineale Implantation von Afterloadingnadeln in die Prostata unter transrektaler Ultraschall- (TRUS-) Kontrolle gilt weltweit als Standard-Implantationstechnik. Die Bestrahlungsplanung für die transperineale HDR-Brachytherapie wird üblicherweise auf der Grundlage von TRUS-Abbildungen der Prostata durchgeführt, die vor der Implantation der Nadeln aufgenommen werden. Die Optimierung der Haltepositionen und Haltezeiten der Iridium-Strahlenquelle innerhalb der implantierten Nadeln ermöglicht die Anpassung der Strahlendosisverteilung an die individuelle Form der Prostata unter gleichzeitiger Verminderung der Dosis an den umliegenden gesunden Organen (= konformale Brachytherapie).

Die Computertomographie (CT) als Grundlage für die dreidimensionale (3D) Bestrahlungsplanung der HDR-Brachytherapie wird bereits seit Jahren routinemäßig in der Strahlenklinik in Offenbach eingesetzt [1]. Durch die Entwicklung und den Einsatz von CT-gestützter Software ist die 3D-Rekonstruktion und 3D-Planung von Brachytherapie-Implantaten mit nicht-parallel konfigurierten Applikatoren möglich geworden. Auf der Basis dieser neuen 3D-Brachytherapie-Planung führten wir die transrektale Implantationstechnik für die HDR-Brachytherapie der Prostata ein.

Im Jahre 1997 begannen wir in Offenbach mit einem interdisziplinären Behandlungsprotokoll, bestehend aus einer neoadjuvanten und adjuvanten Kurzzeit-Hormontherapie, vier HDR-Brachytherapie-Implantaten und anschließender perkutaner Radiotherapie. Die neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie wurde in unser Therapieprotokoll integriert, um additive Effekte der Androgen-deprivation wie Reduktion des Tumolvolumens, Behandlung eventueller Mikrometastasen und Reduktion von hormonsensiblen Zellklonen zu erreichen und die Toxizität der Radiotherapie durch Verkleinerung des Bestrahlungsvolumens aufgrund des geringeren Prostataavolumens zu vermindern. Zusätzlich sollten potentielle supraadditive Effekte, wie der Anstieg des Apoptose-Index durch die Kombination zweier apoptoseinduzierender Behandlungen mit unterschiedlichen Angriffspunkten, genutzt werden. Das Ziel der Kombination der Brachytherapie und perkutanen Radiotherapie mit LHRH-Analoga, als inkomplette oder komplette Androgen-deprivation, war eine Steigerung der Effektivität des gesamten Behandlungsprotokolls.

Patienten und Methoden

Patienten

Von Januar 1997 bis November 2003 wurden insgesamt 826 Patienten nach einem definierten Behandlungsprotokoll, bestehend aus der Kombination von vier Implantaten HDR-Brachytherapie, perkutaner Radiotherapie und Kurzzeit-Hormontherapie, in Offenbach behandelt.

Aus der ¹Strahlenklinik und ²Urologische Klinik, Klinikum Offenbach, Offenbach am Main

Korrespondenzadresse: Dr. med. Thomas Martin, Strahlenklinik, Klinikum Offenbach, Starkenburgering 66, D-63069 Offenbach am Main, E-Mail: Doc-Martin@t-online.de

Wir berichten hier über die ersten 102 Patienten mit einer minimalen Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren. Das mediane Alter dieser Patienten betrug 69 Jahre (range: 57–81 Jahre). Patienten mit einem klinischen Stadium T1c-3b N0 M0 (TNM-Klassifikation von 1997) und jedem prätherapeutischen PSA-Wert und WHO-Grading konnten in das Protokoll aufgenommen werden. Untersuchungen vor Beginn der Therapie, nach stanzbiptischer Sicherung des Prostatakarzinoms, beinhalteten die digital-rektale Untersuchung (DRU), den transrektalen Ultraschall und die Messung des PSA-Wertes im Serum. Lymphknotenmetastasen wurden durch ein CT-Abdomen, Knochenmetastasen durch eine Szintigraphie ausgeschlossen. Der mediane initiale PSA-Wert dieser Patientengruppe betrug 15,3 ng/ml (range: 3,5–268,5 ng/ml). Initiale PSA-Werte > 10,0 ng/ml fanden sich bei 74,5 % und > 20,0 ng/ml bei 39,2 % der Patienten. Weitere Details der Patientencharakteristik sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Alle 102 Patienten wurden prospektiv nachbeobachtet hinsichtlich biochemischer und klinischer Kontrolle, Überleben und Nebenwirkungen. Die Nachsorgeuntersuchungen umfaßten DRU, TRUS und den posttherapeutischen PSA-Wert alle drei Monate nach Therapieende. Als biochemisches Rezidiv wurden gemäß ASTRO-Kriterien drei konsekutive PSA-Anstiege gewertet. Die mediane Nachbeobachtungszeit für diese 102 Patienten beträgt 2,6 Jahre (range: 2,0–4,1 Jahre).

Methoden

Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie

Alle Patienten wurden mit einer neoadjuvanten und adjuvanten Kurzzeit-Hormontherapie behandelt. LHRH-Analoga erhielten 92/102 Patienten, Antiandrogene als Monotherapie 10/102 Patienten. Als LHRH-Analogon kam vorzugsweise das 3-Monats-Depot von Leuprorelinacetat (Trenantone®) zum Einsatz. Trenantone® liegt in einer galenischen Formulierung als Mikrokapseln mit Suspensionsmittel in einer Zweikammerspritze vor. Die Injektion erfolgt subkutan mit einer sehr dünnen Kanüle, die eine schmerzfreie Applikation ermöglicht und auch bei marcumarisierten Patienten durchgeführt werden kann. Das am häufigsten verwendete Antiandrogen war Cypro-

teronacetat, das oral in einer Dosis von 200 mg/Tag verabreicht wurde. Die mediane Dauer der neoadjuvanten Androgendepression vor Beginn der Brachytherapie betrug 3 Monate (range: 2–19 Monate). Die Hormontherapie wurde bei allen Patienten mit Beginn der Brachytherapie für 6 Monate im adjuvanten Sinne fortgesetzt. Die mediane Gesamtdauer von neoadjuvanter plus adjuvanter Kurzzeit-Hormontherapie betrug 9 Monate.

Konformale HDR-Brachytherapie

Alle Patienten wurden mit vier HDR-Brachytherapie-Implantaten innerhalb von sechs Wochen behandelt. Die Zeit zwischen jedem HDR-Implantat betrug 14 Tage. Die transrektale Implantation wurde mit einem 7,5 MHz TRUS-Schallkopf (B+K 8551) durchgeführt. Wir implantierten standardisiert vier Nadeln pro Implantat. Details der transrektalen Implantationstechnik für die HDR-Brachytherapie wurden bereits publiziert [2]. Nach der Implantation erfolgte eine Urethro-Zystoskopie, die temporäre Anlage eines Dauerkatheters und die Füllung der Harnblase mit 50 ml verdünntem Kontrastmittel.

Für die 3D-Brachytherapie-Planung wurde direkt im Anschluß an die Implantation ein Spiral-CT der Prostataregion durchgeführt. Alle CT-Schnitte wurden dann auf den PLATO BPS-Planungsrechner (Nucletron, Veenendaal, Niederlande) überspielt. Die Konturen der Prostata, der Urethra und des Rektums konnten anschließend in die CT-Schnitte eingezeichnet werden. Im nächsten Schritt erfolgte dann die 3D-Rekonstruktion der vier Afterloading-Nadeln sowie die 3D-Dosisoptimierung auf die Oberfläche der Prostata. Die Erfassung der Prostata durch die Referenzdosis sowie die Maximaldosis und die durchschnittliche Dosis an den Risikoorganen wurden mittels Dosis-Volumen-Histogrammen überprüft und dokumentiert. Die Dosisverteilung innerhalb und außerhalb der Prostata wurde in allen CT-Schnitten dargestellt und konnte zusätzlich dreidimensional überprüft werden. Die konformale HDR-Brachytherapie wurde mit einer Referenzdosis von 5 Gy oder 7 Gy pro Implantat durchgeführt. Die Wahl der Referenzdosis erfolgte nach Überprüfung der Dosis-Volumen-Histogramme in Abhängigkeit von der Dosisbelastung der Risikoorgane. Mit vier Implantaten pro Patient erreichten wir eine HDR-Brachytherapie-Gesamtdosis von 20–28 Gy. Die mediane HDR-Brachytherapie-Gesamtdosis in dieser Serie betrug 26 Gy.

Perkutane Radiotherapie

Zwei Wochen nach Abschluß der HDR-Brachytherapie startete die perkutane Radiotherapie. Alle Patienten wurden in einer 4-Felder-Box-Technik mit individuellen Blöcken mit 23 MV-Photonen am Linearbeschleuniger bestrahlt. Für jeden Patienten führten wir eine CT-gestützte 3D-Bestrahlungsplanung durch. Als Planungszielvolumen wurden Prostata und Samenblasen einschließlich eines Sicherheitsraumes von 1,5 cm definiert. Die perkutane Radiotherapie wurde mit einer Fraktionierung von 5 x 1,8 Gy pro Woche bis zu einer Gesamtdosis von 45,0 Gy (nach Brachytherapiedosis von 20–24 Gy) oder 39,6 Gy (nach Brachytherapiedosis von 26–28 Gy) durchgeführt.

Ergebnisse

Biochemische und klinische Kontrolle

Die biochemische Kontrollrate (bNED) in unserem Patientenkollektiv betrug 82 % nach 3 Jahren. Bei 14 / 102 Patienten wurde ein biochemisches Rezidiv festgestellt. Neun dieser 14 Patienten zeigten ein alleiniges biochemi-

Tabelle 1: Patientencharakteristik

	Patienten (n = 102)
Klinisches Stadium	
T1	2
T2	69
T3	31
WHO-Grading	
G1	29
G2	46
G3	27
Initialer PSA-Wert (ng/ml)	
< 10	26
10–20	36
> 20	40

Tabelle 2: 3-Jahres-Ergebnisse

Biochemische Kontrollrate (bNED)	82 %
Gesamtüberleben	90 %
Krankheitsspezifisches Überleben	98 %

sches Rezidiv ohne Nachweis eines klinischen Progred. Insgesamt fünf Patienten entwickelten ein klinisches Rezidiv, davon drei Patienten ausschließlich Fernmetastasen sowie zwei Patienten ein Lokalrezidiv mit Fernmetastasen. Das 3-Jahres-Gesamtüberleben in unserem Patientenkollektiv betrug 90 %, das krankheitsspezifische 3-Jahres-Überleben 98 % (Tabelle 2).

Nebenwirkungen

Bei keinem der bisher insgesamt behandelten 826 Patienten traten intraoperative Komplikationen während der transrektalen Implantation auf.

In der Gruppe der 102 Patienten, die sich im Follow-up befinden, konnten folgende Nebenwirkungen beobachtet werden: Ein Patient entwickelte ein periprostatiches Hämatom zwei Tage nach der Implantation, welches operativ saniert werden mußte. Dieser Patient konnte 14 Tage später die Therapie protokollgerecht fortsetzen. Akute Nebenwirkungen wurden nach den Common Toxicity Criteria (CTC) dokumentiert. 78 / 102 Patienten berichteten über eine erhöhte Miktionsfrequenz und eine reversible leichte bis mäßige Dysurie (Grad 1–2). Harnverhalt mit vorübergehender suprapubischer Katheterisierung (Grad 3) trat bei 4 / 102 Patienten auf. Wir beobachteten keine akuten Grad 4-Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes. Kein Patient entwickelte akute gastrointestinale Nebenwirkungen > Grad 2. Wir beobachteten insbesondere keine akute Infektion der Rektummukosa nach transrektaler Implantation. Späte Nebenwirkungen wurden anhand der LENT-SOMA-Skala dokumentiert. Sieben Patienten zeigten eine persistierende Dysurie als Grad 2-Spätnebenwirkung. Ein Patient entwickelte eine radiogene Zystitis mit Blasenhalstriktur (Grad 3). 4 / 102 Patienten benötigten transurethrale Prostataresektionen (TURP) aufgrund persistierender obstruktiver Symptome (Grad 3). Wir beobachteten keine Grad 4-Spätnebenwirkungen des Urogenitaltraktes. Bei 6 / 102 Patienten entwickelte sich eine radiogene Proktitis mit vorübergehenden rektalen Blutungen als gastrointestinale Spätnebenwirkung (Grad 2). Späte Grad 3-Nebenwirkungen des Gastrointestinaltraktes wurden nicht beobachtet. Bei einem Patienten wurde 14 Monate nach der Strahlentherapie eine urethro-rektale Fistel (Grad 4) nachgewiesen (Tabelle 3).

Diskussion

Die Rationale für eine interstitielle Brachytherapie des Prostatakarzinoms besteht in der Möglichkeit zur Erhöhung der Strahlendosis im Bereich der Tumorzellen durch Implantation der Strahlenquelle direkt in die Prostata und gleichzeitiger Schonung der umliegenden gesunden Organe durch den charakteristischen steilen Dosisabfall der Strahlenquelle.

Hierzu stehen zwei unterschiedliche Methoden der Brachytherapie zu Verfügung (Tabelle 4). Bei der LDR- (Low-dose-rate-) Brachytherapie werden Jod-125-Seeds transperineal in die Prostata implantiert und verbleiben dort permanent. Die Seeds geben eine Strahlendosis von 145 Gy über mehrere Monate mit einer niedrigen Dosisleistungsrate ab. Die LDR-Brachytherapie mit Seeds wird als Monotherapie durchgeführt und ist nur bei Patienten mit lokal begrenzten Stadien T1-2a, prätherapeutischen PSA-Werten < 10 ng/ml und einem Gleason-Score < 7 indiziert. Ein hohes Prostatavolumen (> 50 ml) oder eine zuvor stattgehabte TURP gelten als Kontraindikationen. Nach der Seed-Implantation ist eine Beeinflussung der

Tabelle 3: Nebenwirkungen (NW)

Nebenwirkungen	Patienten (n = 102)
Akute urogenitale NW	
Grad 2	23
Grad 3	4
Grad 4	0
Akute gastrointestinale NW	
Grad 2	8
Grad 3	0
Grad 4	0
Späte urogenitale NW	
Grad 2	7
Grad 3	5
Grad 4	0
Späte gastrointestinale NW	
Grad 2	6
Grad 3	0
Grad 4	1

Tabelle 4: Vergleich HDR- vs. LDR-Brachytherapie

	HDR-Brachytherapie plus perkutane RT	LDR-Brachytherapie
Indikation	Stadium T1c–T3b, jeder Gleason-Score, jeder PSA-Wert	Stadium T1–T2a, Gleason 2–6, PSA < 10 ng/ml
Strahlenquelle	Iridium-192	J-125-Seeds
Dosisleistungsrate	Hoch (HDR)	Niedrig (LDR)
Bei extrakapsulärem Wachstum	+++	–
Bei Samenblasenbefall	+++	–
Bei Prostatavolumen > 50 ml	++	–
Bei Z. n. TURP	++	–
Konformale 3D-Planung	+++	–
Verlust / Migration der Strahlenquellen	nie	möglich
Kosten	Benutzung vorhandener Afterloadingeinrichtung u. Iridium-Quelle möglich	Materialkosten der Seeds

Dosisverteilung durch eine konformale Planung nicht mehr möglich.

Im Gegensatz hierzu wird bei der HDR-Brachytherapie mit einer Iridium-192-Strahlenquelle gearbeitet, die über eine hohe Dosisleistungsrate verfügt und nur temporär, im Afterloadingverfahren, in die Prostata implantiert wird. Dies geschieht mittels wiederholter Implantationen. Die HDR-Brachytherapie wird mit einer perkutanen Radiotherapie kombiniert und ist auch bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Stadien (bis T3b), prätherapeutischen PSA-Werten > 10 und einem Gleason-Score > 7 möglich. Bei der HDR-Brachytherapie wird nach der Implantation eine konformale, dreidimensionale Planung durchgeführt, um die Dosisverteilung exakt der individuellen Form der Prostata anzupassen und gesundes Gewebe zu schonen.

Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit perkutaner Radiotherapie, wurde in den letzten Jahren in zahlreichen Zentren in Europa und den USA zur Behandlung des Prostatakarzinoms eingeführt. Die Kieler Gruppe um Kovacs et al. berichtete aus einer Serie mit 174 Patienten von einer biochemischen 5-Jahres-Kontrollrate von 79 % nach zwei HDR-Brachytherapie-Implantaten mit je 15 Gy

kombiniert mit 50,0 Gy perkutaner Radiotherapie [3]. Grad 3-Nebenwirkungen wurden bei 6,1 % der Patienten nach medianem Follow-up von 63 Monaten beobachtet. Die schwedische Gruppe um Borghede et al. sowie Dinges et al. aus der Berliner Charité publizierten ebenfalls vielversprechende Ergebnisse der HDR-Brachytherapie [4, 5].

Nordamerikanische Gruppen berichteten über ausgezeichnete Behandlungsergebnisse mit neuen Fraktionierungsschemata. Martinez et al. behandelten 142 Patienten mit ungünstigen Prognosefaktoren mit 46,0 Gy perkutaner Radiotherapie und drei HDR-Implantaten mit je 6,5 Gy. Die biochemische Kontrollrate betrug 89 % nach zwei Jahren und 63 % nach fünf Jahren [6]. Die Gruppen von Puthawala, Rodriguez und Mate verabreichten vier HDR-Brachytherapiefractionen mittels ein bis zwei Implantaten bis zu einer Gesamt-Brachytherapiedosis von 12–24 Gy gefolgt von 36,0–50,4 Gy perkutaner Radiotherapie. Dabei konnten biochemische Kontrollraten von 90–94 % nach 36–57 Monaten medianer Nachbeobachtung erreicht werden [7–9].

Im Jahre 1997 starteten wir unser interdisziplinäres Behandlungsprotokoll mit Einführung der transrektalen Implantation und CT-gestützten 3D-Planung für die konformale HDR-Brachytherapie in Kombination mit anschließender perkutaner Radiotherapie und einer neoadjuvanten und adjuvanten Kurzzeit-Hormontherapie [10]. Die transrektale Implantation unter Sedoanalgesie wurde von allen Patienten sehr gut toleriert und dauerte im Durchschnitt nur 15 Minuten. Mit der CT-gestützten 3D-Brachytherapieplanung inklusive Dosis-Volumen-Histogrammen war eine exakte Qualitätskontrolle aller Implantate möglich. Definierte Qualitätskriterien der Brachytherapie, wie die prozentuale Erfassung des Zielvolumens Prostata mit der gewünschten Dosis oder die Höhe der maximalen und durchschnittlichen Dosiswerte im Bereich der Risikoorgane, wurden bei allen Implantaten routinemäßig überprüft und dokumentiert. Mit vier Afterloadingnadeln pro Implantat erreichten wir eine Erfassung der Prostata durch die Referenzdosis von durchschnittlich 82,1 %. Die höheren Strahlendosen, direkt um die Nadeln, wurden nur innerhalb der Prostata verabreicht, im Bereich der Tumorzellen. Die durchschnittliche Maximaldosis im Bereich der Urethra betrug in unserer Serie 14,2 Gy, die durchschnittliche Dosis auf die gesamte Urethra 8,5 Gy pro Implantat, was unterhalb des angenommenen Toleranzlevels liegt. Maximale Dosis und durchschnittliche Dosis am Rektum betragen 7,9 Gy respektive 2,0 Gy pro Implantat, ebenfalls unterhalb der Toleranzgrenze.

Die konformale HDR-Brachytherapie wurde mit nur 4 % akuten Grad 3-Nebenwirkungen des Urogenitaltraktes und keinen akuten gastrointestinalen Nebenwirkungen > Grad 2 gut toleriert. Nur 5 % unserer Patienten entwickelten urogenitale, kein Patient gastrointestinale Grad 3-Spätnebenwirkungen. Unglücklicherweise entwickelte sich bei einem Patienten eine urethro-rektale Fistel als Grad 4-Spätnebenwirkung. Dieser Patient wurde deshalb prostat-ektomiert mit plastischer Deckung der Rektumvorderwand ohne die Notwendigkeit eines Colostomas.

Die biochemische Kontrollrate von 82 % nach 3 Jahren ist bei diesem Patientenkollektiv mit einem hohen initialen PSA-Wert von median 15,3 ng/ml, mit 30 % lokal fortgeschrittenen T3-Stadien und 25 % undifferenzierten G3-Tumoren als vielversprechend zu werten. Nur bei zwei Pati-

enten wurde bisher ein lokaler Progreß nachgewiesen, bei fünf Patienten eine Fernmetastasierung.

Die Kombination der konformalen HDR-Brachytherapie und perkutanen Radiotherapie mit einer zusätzlichen neoadjuvanten und adjuvanten Hormontherapie über median 9 Monate scheint als lokale und systemische Therapieintensivierung einen Beitrag zu diesen hoffnungsvollen Resultaten geleistet zu haben. Hierbei muß kritisch angemerkt werden, daß die Dauer der neoadjuvanten Hormontherapie nicht bei allen Patienten einheitlich sein konnte, da ein Teil der Patienten bei Aufnahme in das Therapieprotokoll bereits länger mit Hormontherapie vorbehandelt war. Die Dauer der adjuvanten Hormontherapie konnte dann jedoch einheitlich über 6 Monate durchgeführt werden, so daß insgesamt eine mediane Dauer der gesamten Kurzzeit-Androgendeprivation über 9 Monate resultierte.

Zur Kombination von Hormontherapie und Strahlentherapie existieren in der Literatur bisher vor allem Daten aus der perkutanen Radiotherapie des Prostatakarzinoms [11, 12]. Pilepich et al. konnten bei Patienten mit Prostatakarzinomen der Stadien T2–T4 nach einem medianen Follow-up von 6,7 Jahren zeigen, daß die Kombination der perkutanen Radiotherapie mit einem LHRH-Analagon versus alleiniger perkutaner Radiotherapie die Lokalrezidivrate signifikant senkte (32 % vs. 43 %, $p = 0,016$) und das krankheitsfreie Überleben verlängerte (29 % vs. 20 %, $p = 0,04$). Die Patienten mit einem Gleason-Score von 2–6 profitierten hinsichtlich Lokalrezidivrate (30 % vs. 50 %, $p = 0,005$) und Verlängerung des Gesamtüberlebens (66 % vs. 41 %, $p = 0,015$) am meisten.

Welche der Patienten, die mit HDR-Brachytherapie und nachfolgender perkutaner Radiotherapie behandelt werden, von der zusätzlichen Kurzzeit-Hormontherapie am stärksten profitieren, wann der optimale Zeitpunkt und wie die optimale Dauer der Hormontherapie sind, wäre in zukünftigen randomisierten prospektiven Studien zu überprüfen.

Schlußfolgerung

Die konformale HDR-Brachytherapie mit nachfolgender perkutaner Radiotherapie in Kombination mit neoadjuvanten und adjuvanten Kurzzeit-Hormontherapie erweist sich nach medianem Follow-up von 2,6 Jahren als sichere, gut verträgliche, vielversprechend effektive, interdisziplinäre Behandlung des Prostatakarzinoms. Eine längere Nachbeobachtungszeit und größere Patientenzahlen bleiben abzuwarten, um ein abschließendes Urteil über den Stellenwert dieser Kombination aus konformaler Strahlentherapie und systemischer Hormontherapie zu treffen.

Literatur:

1. Kolotas C, Baltas D, Zamboglou N. CT-based interstitial HDR brachytherapy. *Strahlenther Onkol* 1999; 175: 419–27.
2. Martin T, Kolotas C, Dannenberg T, et al. New interstitial HDR brachytherapy technique for prostate cancer: CT based 3D planning after transrectal implantation. *Radiother Oncol* 1999; 52: 257–60.
3. Kovacs G, Wirth B, Bertermann H, et al. Prostate preservation by combined external beam and HDR brachytherapy at node negative prostate cancer patients – an intermediate analysis after 10 years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 36: 198–204.

4. Borghede G, Hedelin H, Holmang S, Johansson KA, Sernbo G, Mercke C. Irradiation of localized prostatic carcinoma with a combination of high dose rate iridium-192 brachytherapy and external beam radiotherapy with three target definitions and dose levels inside the prostate gland. *Radiother Oncol* 1997; 44: 245–50.
5. Dinges S, Deger S, Koswig S, et al. High-dose-rate with external beam irradiation for localized prostate cancer – results of a prospective trial. *Radiother Oncol* 1998; 48: 197–202.
6. Martinez AA, Gonzales JA, Chung AK, et al. A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy in patients with low-risk prostate cancer, diagnosed, staged and treated in a single institution. *Cancer* 2000; 88: 425–32.
7. Puthawala AA, Syed N, Sharma A, et al. High dose rate interstitial brachytherapy in the treatment of localized carcinoma of the prostate: analysis of biochemical response and complications. *ABS Proceedings* 2001; p58 (abstract P-18).
8. Rodriguez R, Quackenbush J, Schour L, et al. High dose rate brachytherapy and external beam irradiation for prostate cancer. *ABS Proceedings* 2001; p93 (abstract 53-PR).
9. Mate TP, Gottesman JE, Hatton J, et al. High dose-rate afterloading iridium-192 prostate brachytherapy: feasibility report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 525–33.
10. Martin T, Hey-Koch S, Strassmann G, et al. 3D interstitial HDR brachytherapy combined with 3D external beam radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer – Preliminary results. *Strahlenther Onkol* 2000; 176: 361–7.
11. Bolla M, Gonzales D, Warde P, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 304–9.
12. Pilepich M, Krall J, Al-Sarraf M, et al. Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: A randomised comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology* 1995; 45: 616–23.

Dr. med. Thomas Martin

Geboren 1965 in Nordhorn (D). Studium der Humanmedizin in Frankfurt am Main. Seit 2000 Facharzt für Strahlentherapie, Promotion 1997. Berufliche Stationen: 1992–2000 AiP bzw. Assistenzarzt in der Strahlenklinik im Klinikum Offenbach. Seit 2000 Oberarzt, seit 2003 leitender Oberarzt in der Strahlenklinik im Klinikum Offenbach.

Schwerpunkte: interdisziplinäre Therapie des Prostatakarzinoms (Brachytherapie, externe Strahlentherapie, Hormontherapie), HDR- und LDR-Brachytherapie des Prostatakarzinoms, CT-gestützte HDR-Brachytherapie solider Tumoren, intraoperative Brachytherapie, simultane Radio-Chemotherapie solider Tumoren, virtuelle 3D-Simulation für die externe Strahlentherapie. Mitglied im Arbeitskreis Urologische Onkologie in Offenbach/Main, Mitglied der DEGRO und ESTRO. Zahlreiche Publikationen, Buchbeiträge und Vorträge.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)