

Die permanente interstitielle Strahlentherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms mit Seeds



Dr. med.
Stefan Machtens
(Bergisch Gladbach)

Das Prostatakarzinom ist zurzeit das Malignom bei Männern der westlichen Welt mit der höchsten Inzidenz und der zweithöchsten tumorbedingten Mortalität [1]. So hat inzwischen auch in Deutschland seit 1998 das Prostatakarzinom die höchste Inzidenz aller malignen Erkrankungen des Mannes. Die jüngsten epidemiologischen Daten zeigen, dass u.a. durch den vermehrten Einsatz des prostata-spezifischen Antigens (PSA) bei der Früherkennung und beim Screening zunehmend jüngere Patienten mit gut differenzierten und lokalisierten Tumoren des niedrigen und intermediären Risikotyps detektiert werden. Gerade für diese zunehmend größer werdende Gruppe von erkrankten Männern steht mit der interstitiellen Brachytherapie ein Verfahren zur Verfügung, das eine effiziente Tumorkontrolle bei geringer therapiebedingter Morbidität bietet.

Der erste Bericht über den Einsatz der Brachytherapie an der Prostata stammt aus dem Jahr 1911 von Pasteau [2]. Erstmals wurde diese innovative Therapieform im Jahr 1913 anlässlich des International Medical Congress in London von der wissenschaftlichen Welt wahrgenommen. Pasteau und Degrais stellten dort ihre Technik vor, bei der über einen Silbertubus, der in die Harnröhre eingeführt wurde, eine Radiumquelle, die an einem Draht befestigt war an die Prostata herangeführt wurde und dort für eine definierte Zeitspanne zur Bestrahlung verblieb [3]. Nahezu zeitgleich stellte Paschkis die erste zystoskopisch kontrollierte Radium-Applikation vor [4]. Seit diesen frühen Tagen hat sich die interstitielle Brachytherapie insbesondere durch technische Entwicklungen wie den transrektalen Ultraschall und den Einsatz von intraoperativen auch dreidimensionalen Planungsmethoden zu einer etablierten Therapieform des lokalisierten Prostatakarzinoms entwickelt.

Neben der radikalen operativen Behandlung gewinnen strahlentherapeutische Ansätze zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms zunehmend an Bedeutung. Während die Strahlentherapie in zurückliegenden Jahren meist zur Therapie lokal fortgeschrittener Prostatakarzinome und zur Palliation metastasenbedingter Komplikationen eingesetzt wurde, hat die Einführung bzw. technische Modifikation neuer Verfahren der Strahlenapplikation zu einem vermehrten Einsatz dieser Therapie auch bei örtlich begrenzten Prostatakarzinomen geführt. So haben die externe 3D-Konformationsbehandlung und die transrektal-sonographisch geführte interstitielle Brachytherapie dazu geführt, dass es möglich wird, höhere Strahlendosen im Zielgebiet zu applizieren, ohne die therapiebedingte Morbidität zu erhöhen. Diese Entwicklung hat dazu geführt, dass

der Anteil der Patienten, die primär eine interstitielle Brachytherapie zur Therapie ihres Prostatakarzinoms des niedrigen und intermediären Risikos in den USA erhielten von ca. 8-10 % aller Therapien in den Jahren 1990-1998 auf knapp 25 % in den Jahren 1999-2011 gestiegen ist [5].

Methodik: Grundsätzlich existieren zwei methodisch unterschiedliche brachytherapeutische Verfahren. Auf der einen Seite die „Low-dose rate (LDR)“ Brachytherapie unter der Verwendung von Jod-125 (J-125), Palladium-103 (Pd-103), Gold-198 (Au-198), Ytterbium-169 (Yb-169) oder Caesium 131 (Cs-131) Seeds, auf der anderen Seite die „High-dose rate (HDR)“ Brachytherapie oder Afterloadingimplantation mit Iridium-192 (Ir-192) mit einem schrittweise bewegten Strahler, der wieder entfernt wird. Beide Verfahren ermöglichen die Applikation einer

hohen Zieldosis unter Verwendung einer Strahlenqualität mit nur geringer Tiefenwirkung und damit minimierter Strahlenbelastung des periprostatichen Gewebes wie z.B. Rektum, Urethra oder Harnblase. Während der Einsatz der HDR-Brachytherapie als Monotherapie ohne ergänzende perkutane Auf-sättigung auf Grund fehlender langfristiger Therapieergebnisse noch als experimentell anzusehen ist, liegen für den Einsatz der LDR-Brachytherapie als Monotherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom ausreichende Erfahrungen vor, um diese Therapieform als kurativen Behandlungsansatz als etabliert zu betrachten.

Es existieren grundsätzlich zwei verschiedene Formen für die permanente interstitielle Brachytherapie. Die erste wurde zu Beginn der 80er Jahre in Seattle entwickelt und basierte auf der Erstellung eines Bestrahlungsplans vor der Therapie. Serielle

Ultraschallbilder in 5 mm Schichtdicke wurden zu einem vor der Therapie gelegenen Zeitpunkt erstellt und zur Erstellung eines Bestrahlungsplanes im Vorfeld der Implantation verwendet. Dieser Plan wurde dann zu einem späteren Zeitpunkt im Operationsaal umgesetzt. Die Seeds wurden entweder in vorgeladenen Nadeln unter Verwendung von Platzhaltern oder fixiert in Strängen aus absorbierbarem Material verwendet [6-8].

Alternativ wurde im Mount Sinai Zentrum in New York in den späten 80er und frühen 90er Jahren die „Real-time-Methode“ entwickelt. Diese Technik bedient sich Normogrammen und Referenztabellen, um die Anzahl der benötigten Strahler im Vorfeld der Therapie zu kalkulieren. Die Bestrahlungsplanung und Implantation der Seeds erfolgt intraoperativ an dem korrekt gelagerten Patienten mit Hilfe eines speziellen Applikators (Mick TP200, Mick Radionuclear Instruments, Bronx, NY) [9-11].

Bisher fehlen prospektiv randomisierte Studien, die die Überlegenheit der einen oder anderen Methode belegen würden, aber die Amerikanische Gesellschaft für Brachytherapie (ABS) hat die intraoperative Planungsmethode als die zu bevorzugende Technik der Brachytherapie propagiert [12].

Auch die Planungssoftware ist in den letzten Jahren kontinuierlich weiterentwickelt worden. Während die ersten transperinealen Implantationen in Seattle noch mit relativ groben Planungsschemata vorgenommen wurden und die Seeds uniform nach der Quimby-Methode unter radiologischer Kontrolle in der Prostata verteilt wurden, kamen seit den frühen 90er Jahren die ersten Softwareversionen zur Anwendung, die eine „real-time“-Implantation mittels Planung am bipolaren Ultraschall möglich machten und die modifizierte periphere Seedverteilung umsetzten [13].

Die Einführung der Postimplantationsdosimetrie durch Computertomographie (CT) mit Hilfe einer 3-D-Software macht eine relativ genaue Dosiskontrolle im Anschluss an eine rein ultraschallgestützte Implantation möglich.

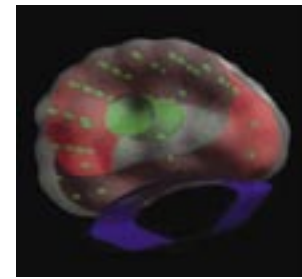
Eine möglichst hohe Übereinstimmung zwischen intraoperativer und postoperati-

ver Dosisverteilung gilt als Qualitätsmerkmal der Implantation. Die CT-gestützte Dosiskontrolle sollte 4 bis 6 Wochen nach der Implantation durchgeführt werden, um das Abklingen des implantationsbedingten Ödems der Prostata abzuwarten. Die Ergebnisse der Postimplantationsdosimetrie lassen Vorhersagen bezüglich der Tumorkontrolle und der therapiebedingten Morbidität zu. So konnten überlegene rezidivfreie Überlebenszeiten für die Patienten dokumentiert werden, die in der Postimplantationsdosimetrie mehr als 140Gy in über 90 % des Prostata (D90) aufwiesen [14].

Die applizierte rektale und urethrale Dosis korrelierte mit der Inzidenz proktitischer bzw. urethritischer Nebenwirkungen [15, 16].

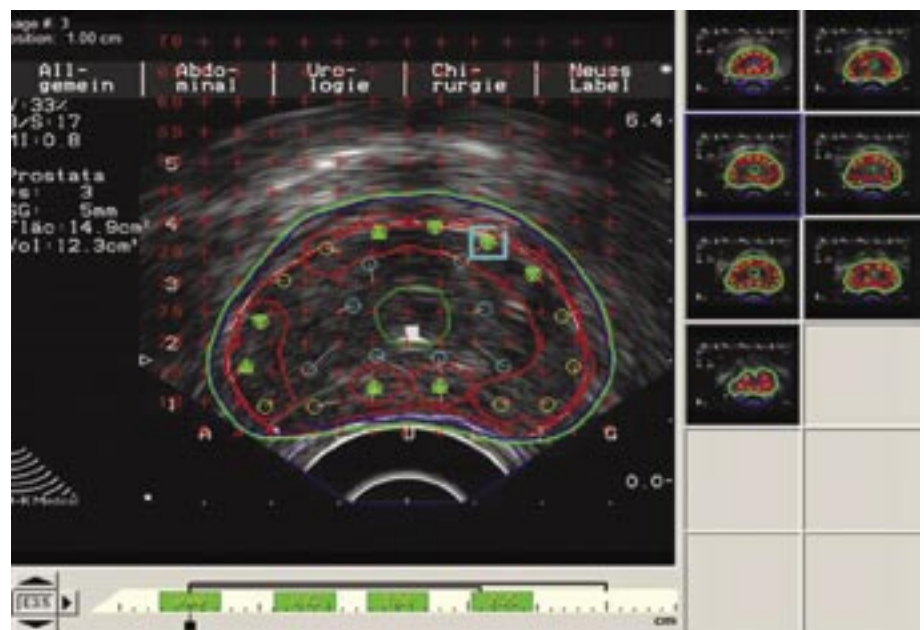
Indikation zur Seed-Therapie: Die alleinige permanente Brachytherapie mit Implantation von Radioisotopen kann auf Grund der physikalischen Eigenschaften der eingesetzten Strahler nur bei lokal begrenzten Prostatakarzinomen kurativ eingesetzt werden.

Aus diesem Grund wird in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms die interstitielle LDR-Monotherapie als



primäre Therapieoption nur für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom mit niedrigem Risikoprofil empfohlen. Für Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils wird eine Empfehlung aufgrund der heterogenen Datenlage weiterhin nicht gegeben. Für Patienten mit lokalisierten Prostatakarzinomen des hohen Risikoprofils wird der Einsatz der LDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Bestrahlung und/oder hormonablativer Therapie nur unter der Bedingung eines kontrollierten Studiendesigns empfohlen [17].

Die Indikation zum alleinigen Einsatz der Seed-Therapie wird definiert für Patienten mit einem klinischen Stadium $\leq T2a$, einer Gleason-Summe < 7 und einem PSA-Wert bei Diagnosestel-



Intraoperative computer-gestützte mehrdimensionale dynamische Dosisplanung mit der Varian® 8.1 Software (Foto: Dr. S. Machtens, Bergisch Gladbach).



Seed Verteilungen in einer grossen Prostata am Implantationstag und sechs Wochen später (Foto: Dr. S. Machtens, Bergisch Gladbach).

lung <10 ng/ml. Weiterhin sollte das Volumen der Prostata <60 ml und der Schambeinwinkel weit genug für eine perineale Implantation sein. Zur Vermeidung von gravierenden Miktionsymptomen wie Harnverhalt, Strang- oder Dysurie oder Harninkontinenz werden ein prätherapeutischer Internationaler Prostata Symptom Score (IPSS) ≤ 12 , möglichst keine Restharnbildung sowie Zustände nach TUR-P mit nur kleinem intraprostaticem Defekt gefordert [17].

In den Empfehlungen der europäischen Gesellschaften für Strahlentherapie (ESTRO), Urologie (EAU) zusammen mit der EORTC werden folgende Kontraindikationen für die permanente Seed-Implantation gesehen:

1. Eine Lebenserwartung des Patienten <5 Jahren.
2. Der Nachweis von Metastasen.
3. Eine kürzlich durchgeführte TURP mit persistierendem großem zentralem Defekt.
4. Patienten mit Störungen der physiologischen Gerinnung.
5. Eine Größe der Prostata >50 ccm wegen möglicher Interferenz mit dem Schambeinwinkel.

Auch in diesen Empfehlungen wird eine Gruppe von Patienten definiert, die insbesondere vom alleinigen Einsatz der permanenten interstitiellen Brachytherapie profitiert. Das klinische Stadium bei Diagnosestellung sollte $\leq T2a$, der S-PSA Wert <10 ng/ml und die Gleason Summe der Biopsie ≤ 6

sein [18]. In den aktuellen Leitlinien der American Brachytherapy Society (ABS) wird die alleinige LDR-Brachytherapie für den niedrigen Risikobereich favorisiert. Die alleinige oder mit perkutaner Bestrahlung und Hormondeprivation kombinierte LDR-Brachytherapie wird im intermediären Risikobereich als optional gesehen. Im hohen Risikobereich wird die Kombination aus LDR Brachytherapie, perkutaner Strahlentherapie und Hormondeprivation empfohlen [19].

Therapieergebnisse: Die Beurteilung des Therapieerfolgs nach interstitieller Brachytherapie erfolgte in den vergangenen Jahren meistens durch die Beschreibung eines stabilen, nicht-ansteigenden PSA-Wertes und nicht durch die Angabe des PSA-Nadirs. Dabei kamen die Kriterien der „American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO)“ zur Anwendung, in denen ein serologisches Rezidiv erst durch den dreimaligen konsekutiven Nachweis eines steigenden PSA-Wertes bei einem zeitlichen Mindestabstand von drei Monaten zwischen den Laborkontrollen definiert ist [20]. Ein PSA-Nadir von $<0,2$ ng/ml wurde als alternatives Erfolgskriterium vorgeschlagen [21, 22].

Eine Langzeituntersuchung mit einem Follow-up von sieben Jahren hat allerdings gezeigt, dass die Vorhersage des Therapieerfolgs sowohl anhand der ASTRO-Kriterien als auch durch die Beschreibung

des PSA-Nadirs gleich zuverlässig möglich ist [23]. Aktuell wird ein Therapieversagen mit dem Zeitpunkt definiert, an dem der PSA-Wert den Nadir um 2 ng/ml überschreitet. Der Abfall des PSA Wertes kann sich über eine Zeitspanne von 4 Jahren erstrecken [24]. In diesem Zeitraum erleben etwa 35 % der Patienten einen temporären PSA-Anstieg von $>0,2$ ng/ml, einen sog. „PSA-bounce“ [25].

Patienten mit niedrigem Risiko für ein lokal fortgeschrittenes Tumorwachstum oder eine Metastasierung (PSA <10 ng/ml, Gleason-Summe <7 , klinisches Stadium $\leq T2a$) zeigen die besten Ergebnisse nach interstitieller Brachytherapie als Monotherapie. Der Anteil der Patienten ohne serologisches Rezidiv (PSA-Rezidivfrei), die ein Follow-up von mindestens fünf Jahren aufwiesen, lag zwischen 65-93 %. In zwei Serien mit einer Nachbeobachtungszeit von zehn Jahren lag die biochemisch rezidivfreie Überlebensrate zwischen 66-85 % (Tab.).

Für Patienten der mittleren Risikogruppe (Gleason ≥ 7 oder PSA ≥ 10 ng/ml oder klinisches Stadium $\geq T2b$), die mit einer interstitiellen Brachytherapie als Monotherapie behandelt wurden, lagen die 5-Jahres biochemisch rezidivfreien Überlebensraten zwischen 32-82%. Diese teilweise sehr geringen Tumorkontrollraten haben heute dazu geführt, dass die interstitielle Brachytherapie in dieser Risikoklasse zunehmend in Kombination mit anderen Therapieformen (Externe Bestrahlung, Hormonablation) eingesetzt wird. Gleiches gilt für die Patienten der Hochrisiko-Gruppe, bei denen die Tumorkontrollraten nach Monotherapie mit Seeds noch geringer sind.

Da ähnlich wie für andere Therapieformen des lokalisierten Prostatakarzinoms keine prospektiv randomisierten Ergebnisse zur Tumorkontrolle vorliegen wurden kürzlich im Rahmen einer Metaanalyse die biochemisch progressionsfreien Verläufe der LDR-Brachytherapie mit anderen therapeutischen Ansätzen in den verschiedenen Risikoklassen verglichen. Dabei zeigte sich die LDR-Brachytherapie in allen Risikostrukturen im Vergleich zu anderen Therapieformen als mindestens gleich effektiv [26].

Weitere Daten zur Effektivität und Nebenwirkungen der LDR-Brachytherapie

sind im Rahmen angelaufener umfangreicher Versorgungsstudien wie z.B. der ProBrachy® Datenbasis zu erwarten, die inzwischen mehr als 3 500 Patienten aus 32 Zentren rekrutierte, nachbeobachten.

Erkenntnisgewinn bezüglich eines prospektiv randomisierten Therapieergebnisvergleiches wird aktuell von der PREFERE Studie erwartet, in der auch Patienten des niedrig-intermediären Risikos präferenzbasiert inkludiert sind.

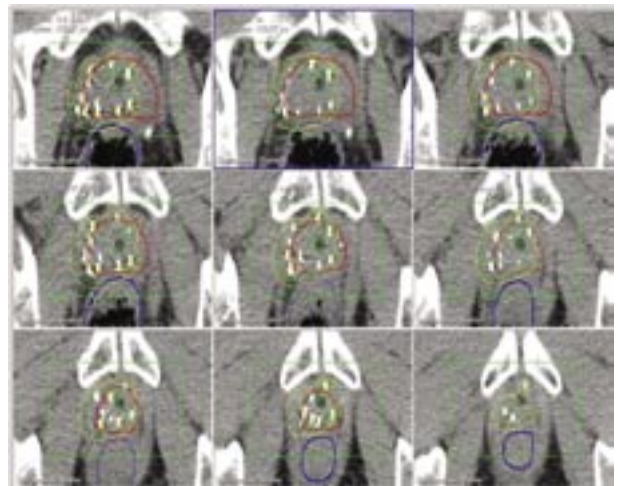
Therapiebedingte Morbidität: Die durch interstitielle Brachytherapie induzierte Morbidität kann akut (innerhalb des ersten Jahres nach der Implantation) oder chronisch auftreten (nach dem ersten Jahr nach der Implantation). Die Morbidität kann den Harntrakt, das Rektum oder die sexuelle Funktion betreffen.

Akute Morbidität: Die akute Morbidität nach Seed-Implantation ist durch die Bestrahlung und durch das Nadeltrauma bedingt. Die Nadelinserterion kann zur Ausbildung von perinealen Hämatomen oder Schwellungen, Hämaturie und im schwersten Fall zur Blasenamponade führen. Ein Harnverhalt nach Implantation wurde bei 5-22 % der Patienten nach Monotherapie und zwischen 5-14,5 % nach Kombinationstherapie beobachtet [27, 28].

Die Wahrscheinlichkeit für eine komplette Harnretention korrelierte mit der Größe der Prostata, dem prätherapeutischen Internationalen Prostata Symptom Score (IPSS) [29]. Diese Nebenwirkung manifestierte sich typischerweise in den ersten sechs Tagen nach dem Eingriff. Der überwiegende Teil der behandelten Patienten zeigt akute Miktionsbeschwerden in Form von Dysurie, Pollakisurie, Drangsymptomen, abgeschwächten Harnstrahl oder Nykturie. Typischerweise bilden sich diese Beschwerden bei 90 % der therapierten Männer innerhalb des ersten Jahres komplett zurück.

Die Notwendigkeit zur transurethralen Resektion (TUR-P) bei protrahierten obstructiven Miktionsbeschwerden wird zwischen 0-8,7 % angegeben [30, 31]. Die Inzidenz einer Harninkontinenz liegt nach Implantation zwischen 0-19 % und steigt in Kombination mit einer TUR-P bis auf 22 % an [32, 33]. Die akute rektale Morbidität ist gekennzeichnet durch Tenesmen und Defäkationsreiz in Kombination mit der Miktion, und limitiert sich bei fast allen Patienten in den ersten drei Monaten nach der Implantation [34].

Chronische Morbidität: Chronische Miktionsbeschwerden können sowohl in Form irritativer oder obstructiver Symptome, als auch von Inkontinenz auftreten. Grad III Miktionsstörungen nach Klassifikation der RTOG wurden in 1-3 % der therapierten Patienten berichtet und sind häufig auf Überdosierung der Bestrahlung an der Harnblasenbasis oder



Postimplantationsdosimetrie nach fokaler Therapie mit CT (Foto: Dr. S. Machtens, Bergisch Gladbach).

anhaltende radiogen induzierte Entzündungen der prostatistischen Harnröhre zurückzuführen [35, 36].

Operative Interventionen an der Prostata vor der Implantation und Seedplatzierungen um die bulbäre Urethra prädisponieren zur Ausbildung von Blasenhalstrikturen und werden bei bis zu 12 % der Patienten im Langzeitverlauf beschrieben [37].

Chronische rektale Komplikationen können aus einer permanenten Seed-Implantation resultieren. Der Schweregrad dieser Veränderungen variiert zwischen gelegentlichen transanal Blutungen bis zur Entstehung von rektourethralen oder rekto-vesikalen Fisteln. Die Proktitis-Rate nach interstitieller Brachytherapie schwankt zwischen 1-21,4 % und tritt bei Patienten mit kombinierter externer und interner Radiatio häufiger auf [38, 39]. Schwerwiegende rektale Komplikationen wie Ulcera- und Fistelbildung treten vermehrt bei Patienten auf, die sich zur Abklärung oder Behandlung ihrer rektalen Blutabgänge einer transrektalen Biopsie oder einer Elektrokoagulation unterziehen, so dass von dieser Art von Interventionen nach interstitieller Seed-Implantation dringend abgeraten werden muß [40, 41].

Eine intestinale Symptomatik (z.B. erhöhte Stuhlfrequenz, rektale Blutung) tritt nach retrospektiven Analyse im Rahmen der S3-Leitlinienerstellung nach perkutaner Bestrahlung oder

Tab.: Rezidivfreies Überleben nach interstitieller Brachytherapie mit Jod-125 oder Palladium-103

Autor (Publikationsjahr)	Patientenzahl (n)	P/I a)	Medianes Follow-up (Monate)	Rezidivfreies Überleben (Jahre)
Blasko (1995)	197	I	36	93 % (5)
Blasko (2000)	230	P	41,5	83,5 % (9)
Ragde (2000)	147	I	93	66 % (12)
Brachmann (2000)	695	I/P	74	71 % (5)
Grimm (2001)	125	I	78	85 % (10) 76 % (5)
Beyer (2003)	1266/73	I/P	49	65 % (10)
Potters (2004)	733	I/P	51	74 % (7)
Kupelian (2004)	950	I/P	47	75 % (7)
Sylvester (2004)	223	I/P	120	86 % (15)
Potters (2005)	1148	I/P	82	81 % (12)
Stone (2005)	279	I	72	78 % (10a)

a) P/I: Palladium-103 / Jod-125

Brachytherapie häufiger auf als nach radikaler Prostatektomie, aber es ergaben sich Hinweise für einen Vorteil der LDR-Brachytherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie bezüglich der Enddarmfunktion [17].

Der Erhalt der erektilen Funktion ist für viele Männer der Grund, sich durch interstitielle Brachytherapie therapieren zu lassen. Die Wahrscheinlichkeit, in einem Zeitraum zwischen 1-6 Jahren nach der Implantation noch eine für den Geschlechtsverkehr ausreichende erektile Funktion zu haben, liegt zwischen 53-86 % [42, 43]. In vergleichenden Kohortenstudien ist die Häufigkeit von Sexualstörungen nach LDR-Brachytherapie niedriger als nach radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie [17]. Der Erektionserhalt ist signifikant mit dem präinterventionellen Erektionsstatus korreliert. Während 70 % der Männer, die vor der Implantation einen uneingeschränkten Erektionsstatus aufwiesen, diesen auch sechs Jahre nach der Seed-Therapie zeigten, lag diese Rate bei Patienten mit eingeschränkter Erektionsfunktion vor der Brachytherapie bei 34 % [44]. Es werden zunehmend Daten publiziert, die eine Abhängigkeit der Erektionsfunktion von der Strahlendosis, die auf den Bulbus penis appliziert wird, zeigen. Eine Limitierung der auf die Crura penis applizierten Strahlendosis ist zur Protektion der Erektion anzustreben [45].

Die Kombination der interstitiellen Brachytherapie mit der externen Bestrahlung und/oder der Hormondeprivation reduziert die Wahrscheinlichkeit eines Erektionserhalts signifikant. So konnten Potters et al. nach fünf Jahren einen Erektionserhalt bei 76 % der Patienten nachweisen, die die permanente Brachytherapie als Monotherapie erhalten hatten. Diese Rate reduzierte sich auf 56 %, wenn eine Kombination aus interstitieller Brachytherapie und externer Strahlentherapie eingesetzt wurde und auf 29 % im Fall einer Kombination aus interstitieller und externer Strahlentherapie mit einer neoadjuvanten Hormonablation [46].

Die Ansprechrate auf eine orale erektionsinduzierende Medikation ist nach interstitieller Brachytherapie signifikant höher als nach dem Einsatz anderer Therapieformen [47].

Fazit:

Die permanente interstitielle Brachytherapie mit Jod-125 oder Palladium-103 gehört zu den etablierten und leitlinienempfohlenen Therapieformen des lokalisierten Prostatakarzinoms. In der Gruppe der Patienten mit Prostatakarzinomen mit niedrigem Risikoprofil zeigt diese Therapiemodalität auch im Langzeitvergleich Tumorkontrollraten, die denen der externen Bestrahlung oder der radikalen Prostatovesikulektomie entsprechen. Die interstitielle Brachytherapie wird weltweit mit jährlich steigenden Behandlungszahlen eingesetzt. Ursächlich für diesen Trend sind die für viele Patienten attraktiven Konditionen der Therapiedurchführung (ambulanter, einmaliger Eingriff), die kurze Rekonvaleszenzphase und die vergleichsweise geringen Langzeitmortalitäten. Die nächsten Jahre werden darüber Aufschluss geben, welchen Stellenwert die interstitielle Brachytherapie im Rahmen von multimodalen Behandlungskonzepten bei Patienten mit Prostatakarzinomen des mittleren und hohen Risikoprofils hat. Perspektivisch wird der Stellenwert der interstitiellen Brachytherapie im Hinblick auf fokale Therapieansätze zu beobachten sein, da es sich bei der Methodik um einen reproduzierbaren und sicheren Eingriff zur partiellen Ablation von tumorösem Prostatagewebe zu handeln scheint [48]. ◀

Verfasser: Dr. med. Stefan Machtens, Chefarzt der Urologie und Kinderurologie, Marienkrankenhaus Bergisch Gladbach, Dr.-Robert-Koch-Str. 18, 51465 Bergisch Gladbach

Literatur:

- [1] Ferlay J, et al. 2006. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe 2006. *Ann Oncol* 18:581-592.
- [2] Pasteau O. Traitement du cancer de la prostate par le radium. *Review Malades Nutrition* 1911:363.
- [3] International Congress of Medicine, London, 1913, Section XIV, Urology, Part II, 28-29.
- [4] Paschke H. 1911. *Wiener klinische Wochenschrift* 24:1562-1564.
- [5] Tseng et al. 2013. *J Clin Oncol* 31, suppl. abstract 5024.
- [6] Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, et al. 1997. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized pro-

state carcinoma. *Cancer* 80:442-453.

- [7] Blasko JC, Ragde H, Schumacher D. 1987. Transperineal percutaneous iodine-125 implantation for prostatic carcinoma using transrectal ultrasound and template guidance. *Endocure Hyperthermia Oncology* 3:131-139.
- [8] Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. 1995. Detailed preliminary analysis of 125Iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. *J Urol* 153:1020-1025.
- [9] Stone NN, Ramin SA, Wesson MF, et al. 1995. Laparoscopic pelvic lymph node dissection combined with real-time interactive transrectal ultrasound guided transperineal radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 153:1555-1560.
- [10] Stone NN, Stock RG, DeWyngaert JK, et al. 1995. Prostate brachytherapy: improvements in prostate volume measurements and dose distribution using interactive ultrasound guided implantation and three-dimensional dosimetry. *Radiat Oncol Investig* 3:185-195.
- [11] Stock RG, Stone NN, Wesson MF, et al. 1995. A modified technique allowing interactive ultrasound-guided three-dimensional transperineal prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 32:219-225.
- [12] Nag S, Ciezki JP, Cormack R, et al. 2001. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: report of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:1422-1430.
- [13] Quimby EH. 1932. The grouping of radium tubes in packs and plaques to produce the desired distribution of radiation. *AJR* 27:18-36.
- [14] Stock RG, Stone NN, Tabert A, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. 1998. A dose-response study for I-125 prostate implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 41:101-108.
- [15] Desai J, Stock RG, Stone NN, Iannuzzi C, DeWyngaert JK. 1998. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland. *Radiat Oncol Investig* 6:135-141.
- [16] Snyder KM, Stock RG, Hong SM, Lo YC, Stone NN. 2001. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125-I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:335-341.
- [17] <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>
- [18] Ash D, Flynn A, Battermann J, et al. 2000. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology* 57:315-321.
- [19] Davis BJ et al. 2012. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy* 11:6-19.
- [20] Consensus statement. Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:1035-1041, 1997.
- [21] Critz FA, Levinson AK, Williams WH: 1997. The PSA nadir that indicates potential cure after radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 49: 322-326.
- [22] Critz FA, Tarlton RS, Holladay DA. 1995. Prostate specific antigen-monitored combination radiotherapy for patients with prostate cancer: I-125 implant followed by external-beam radiation. *Cancer* 75:2383-2391.
- [23] Grimm PD, Blasko JC, Sylvester JE. 2001. 10 year biochemical (prostate specific antigen) control of prostate cancer with I-125 brachytherapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 49:31-40.
- [24] Iannuzzi CM, Stock RG, Stone NN. 1999. PSA kinetics following I-125 radioactive seed implantation in the treatment of T1-T2 prostate cancer. *Radiat Oncol Invest* 7:30-35.

- [25] **Cavagnagh W, Blasko JC, Grimm PD. 2000.** Transient elevation of serum prostate specific antigen following I-125/Pd-103 brachytherapy for localized prostate cancer. *Sem Urol Oncol* 18(2):160-165.
- [26] **Grimm P, et al. 2012.** 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 Studa Group. *BJU Int* 109 (Suppl.1), 22-29.
- [27] **Benoit RM, Naslund M, Cohen JL. 2000.** Complications after prostate brachytherapy in the medicare population. *Urology* 55:91-96.
- [28] **Terk MD, Stock RG, Stone NN. 1998.** Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 160:1379.
- [29] **Gelblum DY, Potters L, Ashley R, et al. 1999.** Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 59-65.
- [30] **Storey MR, Landgren RC, Cottone R. 1999.** Transperineal iodine-125 implantation for treatment of clinically localized prostate cancer: 5-year tumor control and morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 43:565-571.
- [31] **Wallner K, Roy J, Harrison L. 1996.** Tumor control and morbidity following transperineal iodine-125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 14:449-453.
- [32] **Kaye KW, Olson DJ, Payne JT. 1995.** Detailed preliminary analysis of 125 iodine implantation for localized prostate cancer using percutaneous approach. *J Urol* 153:1020-1025.
- [33] **Wallner K, Lee H, Wassermann S, Dattoli M. 1997.** Low risk of urinary incontinence following prostate brachytherapy in patients with prior transurethral resection. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37: 565-569.
- [34] **Stone NN, Stock RG. 2002.** Complications following permanent prostate brachytherapy. *European Urology* 41:427-433.
- [35] **Zelefsky MJ, Wallner KE, Ling CC, et al. 1999.** Comparison of 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. *J Clin Oncol* 17: 517-523.
- [36] **Brown D, Colonias A, Miller R, et. al. 2000.** Urinary morbidity with a modified peripheral loading technique of transperineal 125 J implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:353-361.
- [37] **Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, Kenny GM, Sylvester JE. 1997.** Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 80:442-448.
- [38] **Beyer DC, Priestly JB Jr. 1997.** Biochemical disease-free survival following I-125 prostate implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:559-563.
- [39] **Zeitlin SI, Sherman J, Raboy A, Lederman G, Albert P. 1998.** High dose combination radiotherapy for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol* 160:91-95.
- [40] **Theodorescu D, Gillenwater JY, Schneider BF, Koutrouvelis PG. 2000.** Prostatourethral-rectal fistula following prostate brachytherapy: incidence and risk factors. *J Urol* 163:1294 (abstract).
- [41] **Gelblum DY, Potters L. 2000.** Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:119-124.
- [42] **Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, et al. 2002.** Erectile function after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52: 893-902.
- [43] **Stock RG, Kao J, Stone NN. 2001.** Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol* 165:436-439.
- [44] **Kao J, Stock RG, Stone NN. 2000.** Long-term erectile function following real-time ultrasound-guided brachytherapy for prostate cancer. *J Urol* 163:1276 (abstract).
- [45] **Merrick GS, Butler WM, Wallner KE. 2002.** The importance of radiation doses to the penile bulb vs. crura in the development of postbrachytherapy erectile dysfunction. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 54:1055-1062.
- [46] **Potters L, Torre T, Fearn PA, Leibel SA, Kattan MW. 2001.** Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:1235-1242.
- [47] **Merrick GS, Butler WM, Lief JH, et al. 1999:** Efficacy of sildenafil citrate in prostate brachytherapy patients with erectile dysfunction. *Urology* 53:1112-1116.
- [48] **Langley S, et al. 2012.** report of consensus meeting on focal low dose rate Brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 109 (Suppl.1), 7-16,20.

Anzeige