

**Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3
zur Früherkennung, Diagnose und
Therapie der verschiedenen Stadien des
Prostatakarzinoms**

Version 2.0 - 1. Aktualisierung 2011

Leitlinie (Langversion)

Inhaltsverzeichnis

1. Informationen und Einführung.....	5
1.1. Informationen zu dieser Leitlinie	5
1.1.1. Herausgeber	5
1.1.2. Besonderer Hinweis.....	6
1.1.3. Autoren dieser Leitlinie	7
1.1.4. Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	9
1.2. Einführung.....	10
1.2.1. Geltungsbereich und Zweck	10
1.3. Grundlagen der Methodik	11
1.3.1. Unabhängigkeit und Mandat	11
1.3.2. Schema der Evidengraduierung nach SIGN:	12
1.3.3. Empfehlungen und deren Graduierung	12
1.3.4. Statements.....	13
1.4. Themen der Aktualisierung 2011.....	13
2. Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung.....	17
2.1. Epidemiologie.....	17
2.2. Risikofaktoren	18
2.2.1. Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms	18
2.2.2. Testosteronsubstitution	20
2.3. Prävention und Ernährung	23
3. Früherkennung und Biopsie.....	26
3.1. PSA und DRU in Früherkennung/Screening	26
3.2. Stanzbiopsie der Prostata	36
4. Diagnostik und Stadieneinteilung	40
4.1. Primärdiagnose.....	40
4.2. Staging	47
4.3. Pathomorphologische Untersuchungen.....	55
4.3.1. Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom.....	56
4.3.2. Allgemeine Grundsätze	57
4.3.3. Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepreparate	61

4.3.4.	Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben	68
5.	Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms	69
5.1.	Therapieplanung und Aufklärung	69
5.2.	Active Surveillance	75
5.2.1.	Allgemeines	77
5.2.2.	Zur klinischen Bedeutung der Diagnose Prostatakarzinom	77
5.2.3.	Active Surveillance in Abgrenzung zu Watchful Waiting	78
5.2.4.	Welche Empfehlungen leiten sich aus den Studienergebnissen ab?	81
5.3.	Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	85
5.3.1.	Radikale Prostatektomie.....	85
5.3.2.	Perkutane Strahlentherapie	90
5.3.3.	Brachytherapie	97
5.3.4.	Lymphadenektomie.....	105
5.3.5.	Andere interventionelle Verfahren.....	107
5.4.	Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms.....	112
5.4.1.	Radikale Prostatektomie.....	112
5.4.2.	Primäre perkutane Strahlentherapie	117
5.4.3.	HDR-Brachytherapie	123
5.4.4.	Lymphadenektomie.....	124
5.4.5.	Andere interventionelle Verfahren.....	125
5.4.6.	Adjuvante perkutane Strahlentherapie	128
5.5.	Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms.....	134
5.6.	Neoadjuvante und adjuvante hormonablativ Therapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	140
5.7.	Primäre hormonablativ Therapie und Watchful Waiting	144
6.	Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms	149
6.1.	Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs	149
6.2.	Therapie des PSA-Rezidivs	152
6.2.1.	Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie	153
6.2.2.	Therapie der PSA-Progression nach Strahlentherapie.....	154
6.2.3.	Hormonablativ Therapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progression.....	160
6.3.	Hormonablativ Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms.....	161
6.4.	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms.....	166

6.4.1.	Erstlinientherapie asymptotische Patienten	168
6.4.2.	Erstlinientherapie symptomatische Patienten	171
6.4.3.	Zweitlinientherapie	173
6.5.	Therapie von Knochenmetastasen	176
6.5.1.	Prävention und Therapie von Knochenmetastasen	176
6.6.	Therapie der tumorbedingten Harnstauung	183
6.7.	Supportiv- und Palliativtherapie.....	187
6.7.1.	Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen	187
6.7.2.	Palliativtherapie	195
7.	Rehabilitation und Nachsorge.....	199
7.1.	Rehabilitation nach kurativer Therapie.....	199
7.2.	Nachsorge und Verlaufskontrollen.....	205
7.2.1.	Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie	205
7.2.2.	Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom	207
7.2.3.	Follow-up unter hormonablativer Therapie.....	208
8.	Psychoziale Aspekte und Lebensqualität	211
8.1.1.	Aufklärung und Beratung	211
8.1.2.	Psychoziale Unterstützung	212
9.	Abbildungsverzeichnis	219
10.	Tabellenverzeichnis.....	219
11.	Anhänge	220
11.1.	Schlüsselfragen und Autorengruppen	220
11.2.	Änderungen der Leitlinie im Rahmen der Aktualisierung 2011	224
11.3.	Vergleichende Zusammenstellung des Nebenwirkungsprofils der Verfahren zur Prostatakarzinombehandlung	233
12.	Literatur.....	236

1. Informationen und Einführung

1.1. Informationen zu dieser Leitlinie

1.1.1. Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der AWMW, Deutschen Krebsgesellschaft e.V. und Deutschen Krebshilfe e.V.

1.1.1.1. Federführende Fachgesellschaft (en)

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)

1.1.1.2. Kontakt

Leitlinienprogramm Onkologie Office
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e.V.
Straße des 17. Juni 106-108
10623 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.1.2. Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der VersorgungsLeitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser VersorgungsLeitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

5. Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms

5.1. Therapieplanung und Aufklärung

5.1	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokal begrenzten, klinisch nicht-metastasierten Prostatakarzinom sollen über das Konzept einer zeitnahen lokalen Therapie mit kurativer Intention, das Konzept eines verzögerten Vorgehens (Active-Surveillance) und eine palliative Therapie aufgeklärt werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 94 %	

5.2	Statement	2009
Level of Evidence 4	Folgende Faktoren sind bei der Entscheidung für eine nichtkurativ intendierte Therapiestrategie ausschlaggebend und sind vom behandelnden Arzt zu beachten: <ul style="list-style-type: none"> • Patientenpräferenz; • eingeschränkte Lebenserwartung durch Alter oder Komorbiditäten; • Erkrankung mit hohem Progressionsrisiko. 	
	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 92 %	

5.3	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem lokal begrenzten PCa, die für eine lokale kurative Behandlung in Frage kommen, sollen nicht nur über Behandlungsverfahren wie radikale Prostatektomie, Strahlentherapie und Brachytherapie, sondern auch über Active-Surveillance (AS) informiert werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 97%	

5.4	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit lokal begrenztem PCa, die für eine kurative Behandlung in Frage kommen, sollen die unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen von radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie und Brachytherapie gegen das Risiko einer nicht rechtzeitigen Behandlung im Falle einer Active-Surveillance-Strategie abgewogen werden.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 83 %	

5.5	Empfehlung	2009
Empfehlungsgrad B	Patienten, für die eine kurative Therapie in Frage kommt, sollte vor der Therapieentscheidung angeboten werden, sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten über die Vor- und Nachteile der radikalen Prostatektomie und Strahlentherapie aufgeklärt zu werden. Anmerkung: Diese Empfehlung gilt auch für das lokal fortgeschrittene Prostatakarzinom.	
Level of Evidence 4	Expertenkonsens	
	Gesamtabstimmung: 85 %	

Hintergrundinformationen

L. Weißbach, D. Böhmer, S. Höcht, G. Lümmlen, S. Machtens

Die oben genannten Empfehlungen sollen die Kommunikation mit dem Patienten und seine Therapieentscheidung unterstützen.

Ausgangssituation und Grundlage für die weitere therapeutische Planung sind die diagnostische Sicherung und die Ermittlung der Tumorausdehnung ggf. mittels TRUS, MRT, CT und Szintigraphie (siehe Kapitel 4. „Diagnostik und Stadieneinteilung“).

Am Ende der Diagnostik steht fest, ob der Patient ein lokalisiertes (lokal begrenzt oder lokal fortgeschritten) oder lymphogen/hämatogen metastasiertes Prostatakarzinom hat. Im letzteren Falle ist der Tumor nicht heilbar und die Frage nach einer lokal potenziell kurativen Therapieoption stellt sich nicht.

Handelt es sich um einen klinisch nicht metastasierten Tumor, müssen Arzt und Patient gemeinsam entscheiden, ob eine lokale potenziell kurative Therapie erfolgen soll oder nicht. Der beschriebene Gedankengang und Handlungsalgorithmus wird in Abbildung 1 verdeutlicht.

Die oben genannten Empfehlungen gelten v.a. für Patienten, die eine lokale kurative Therapiestrategie erhalten sollen. Zu Patienten, die eine palliative Therapiestrategie

erhalten sollen, wird über die Ausführungen in diesem Kapitel im Abschnitt „Watchful Waiting und alleinige hormonablativ Therapie“ Bezug genommen.

Zu Empfehlung 5.1

Diese Empfehlung gilt für alle Patienten mit nichtmetastasiertem PCa. Bei der Aufklärung erkennt der Arzt die Patientenautonomie an, dies entspricht dem Good-Clinical-Practice-Prinzip.

Zu Statement 5.2

Die Planung einer Therapiestrategie beinhaltet stets die Abwägung von Nutzen und Risiko. In Anlehnung an andere qualitativ hochwertige Leitlinien wurden die als am wichtigsten erachteten Faktoren bei der Entscheidungsfindung aufgeführt.

Da es sich beim Prostatakarzinom um eine im Allgemeinen langsam progrediente Erkrankung mit langen Gesamtüberlebenszeiten auch ohne therapeutische Intervention handelt, sind die durch eine Therapie gewonnenen Lebensjahre gegen einen Verlust an Lebensqualität durch Therapiefolgen abzuwägen. Zu erwähnen ist, dass im reiferen Alter ein hohes Risiko einer Dekompensation der Blasenfunktion nach lokalen Therapiemaßnahmen besteht.

Bei Vorliegen eines hohen Risikos für eine Progression des diagnostizierten Prostatakarzinoms kann in Anbetracht eines unbedingten Wunsches des Patienten nach Heilung eine zumeist kurativ intendierte Therapie erfolgen. Unter Inkaufnahme des hohen Progressionsrisikos ist aber auch ein palliatives Vorgehen möglich. Das Progressionsrisiko soll daher in jedem Falle thematisiert und diskutiert werden. Neben der Risikostratifizierung von D'Amico et al. 1998 [149] stehen außerdem validierte Nomogramme zur Verfügung, die zur Abschätzung des Progressionsrisikos herangezogen werden können (siehe Kapitel 4. „Diagnostik und Stadieneinteilung“).

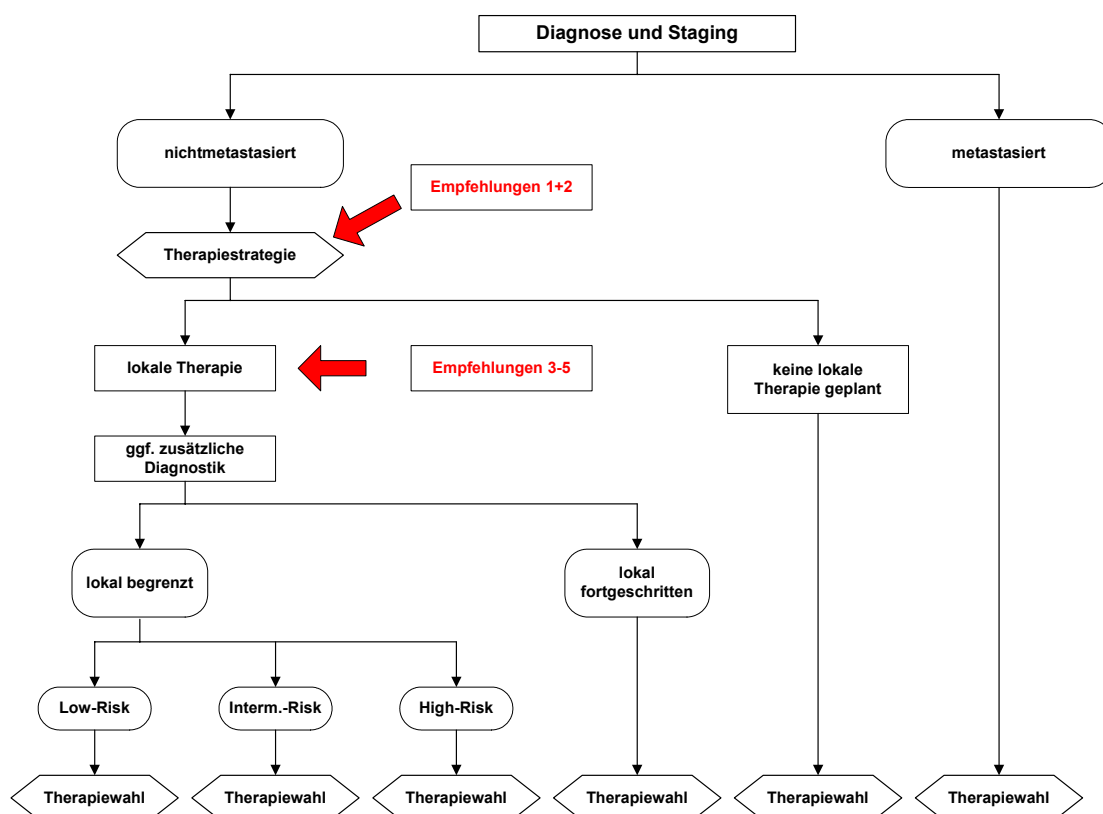


Abbildung 1: Algorithmus I: Diagnose und Staging

Zu Empfehlung 5.3

Siehe hierzu Kapitel 5.2 "Active Surveillance".

Zu Empfehlung 5.4

Primäre Intention der Empfehlung ist es, die AS bei geeigneter Niedrigrisikokonstellation als eine den lokal kurativen Therapieverfahren ebenbürtige Handlungsoption darzustellen.

Konkrete Angaben zu unerwünschten Wirkungen und Therapiefolgen der einzelnen lokal kurativen Verfahren sind aufgrund der wenigen vergleichenden Studien problematisch. Die Nebenwirkungen sind zudem sehr unterschiedlich definiert. So identifizierten Wilt et al. 112 verschiedene publizierte Definitionen für Inkontinenz, 79 für erektile Dysfunktion, 203 Definitionen für Blasenstörungen und 87 verschiedene intestinale Diagnosen [251]. Toxizitätszahlen aus Fallserien wiederum sind aufgrund der verschiedenen Patientenkollektive nicht vergleichbar. Schließlich unterscheiden sich die Zahlenwerte in Abhängigkeit davon, ob befragte Patienten oder behandelnde Ärzte die Daten erhoben haben.

Die Leitlinienautoren haben sich gegen eine konkrete Nennung von Nebenwirkungen in der Empfehlung entschieden, da sowohl die Angabe von Häufigkeiten als auch ein Ranking der Schwere der Therapiefolgen anhand der derzeitigen Datenlage als nicht möglich eingeschätzt wurde. Nachfolgend wird ein Überblick der in der Literatur am häufigsten genannten Krankheitsbilder gegeben.

Gravierendste unerwünschte Wirkungen und Folgen der lokalen Therapie des Prostatakarzinoms sind Sexualstörungen in Form von erektiler Dysfunktion, Dick- und Enddarmbeschwerden sowie Störungen der Kontinenz und Harnblasenfunktion.

Eine intestinale Symptomatik (z. B. erhöhte Stuhlfrequenz, rektale Blutung) tritt häufiger nach perkutaner Bestrahlung oder Brachytherapie als nach radikaler Prostatektomie auf [92; 147; 252-254]. Ein Vergleich zwischen LDR-Brachytherapie und perkutaner Strahlentherapie gestaltet sich aufgrund der eingeschränkten Datenlage schwierig. Es gibt jedoch Hinweise für einen Vorteil der LDR-Brachytherapie gegenüber der perkutanen Strahlentherapie bezüglich der Enddarmfunktion [255].

Harninkontinenz oder Harnverhalt treten häufiger nach radikaler Prostatektomie auf als nach perkutaner Strahlentherapie oder LDR-Brachytherapie. Die Datenlage für einen Vergleich von perkutaner Strahlentherapie und LDR ist spärlich. In einer Kohortenstudie [256] schneidet die LDR-Brachytherapie auch im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie günstiger ab.

Sexualstörungen in Form von erektiler Dysfunktion sind ebenfalls häufige unerwünschte Wirkungen der lokalen Therapieverfahren. Zur Beurteilung des wahren Ausmaßes wären hier insbesondere prätherapeutische Daten zum Vergleich von Interesse, da die Prävalenz von Erektionsstörungen naturgemäß im älteren Patientenkollektiv nicht unerheblich ist. Diese Daten fehlen zumeist. Trotzdem lässt sich aus den publizierten postinterventionellen Prävalenzen die Aussage machen, dass die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer erektilen Dysfunktion nach radikaler Prostatektomie etwas höher ist als nach perkutaner Bestrahlung [147; 251; 252; 254].

Die nerverhaltende Prostatektomie führt zu geringeren Raten an erektiler Dysfunktion. Jedoch liegen zurzeit keine umfangreichen Daten und vergleichende Betrachtungen zu anderen Therapieverfahren vor. Die Raten nach LDR-Brachytherapie schwanken, sind aber bis auf den Bericht US Preventive Services Task Force nicht höher als die der perkutanen Strahlentherapie. In vergleichenden Beobachtungsstudien ist die Häufigkeit von Sexualstörungen nach LDR-Brachytherapie niedriger als nach radikaler Prostatektomie oder perkutaner Strahlentherapie [255-259].

Eine Beurteilung der Toxizität für die HDR-Brachytherapie ist anhand von Fallserien möglich – ein direkter Vergleich des Verfahrens mit radikaler Prostatektomie, perkutaner Strahlentherapie oder LDR-Brachytherapie im Rahmen von Studien existiert jedoch nicht. Es kann diesbezüglich nur auf die Absolutzahlen der Studien verwiesen werden [260; 261]. Die Gefahr von Enddarmbeschwerden, Inkontinenz bzw. Harnentleerungsstörungen und erektiler Dysfunktion ist auch bei dieser Therapieoption gegeben.

Eine für radiotherapeutische Verfahren spezifische Nebenwirkung ist das Auftreten von Zweitmalignomen. Das Risiko ist nach Studien zur perkutanen Strahlentherapie [262-264] signifikant erhöht. Für die LDR-Brachytherapie ergab sich in einer Arbeit im Vergleich ein geringeres Risiko, der Unterschied zur perkutanen Strahlentherapie war jedoch nicht statistisch signifikant [265]. In einer weiteren Arbeit war die Rate an Zweitmalignomen bei der LDR-Brachytherapie insgesamt ebenfalls geringer, zu beachten ist jedoch, dass die Hazard-Ratio bei der perkutanen Strahlentherapie konstant bei 1,26/100.000 lag, die Hazard-Ratio bei LDR-Therapie sich jedoch von 0,72/100000 nach fünf Jahren auf 1,2/100000 nach neun Jahren erhöhte [266]. Die Häufigkeit von Zweitmalignomen liegt, wie die genannten Zahlen zeigen, dabei jedoch deutlich unter denen der anderen erwähnten unerwünschten Wirkungen. Für die HDR-Brachytherapie existieren hierfür (noch) keine Langzeitdaten.

Die unerwünschten Wirkungen der hormonablativen Therapie finden sich im entsprechenden Kapitel.

Zu Empfehlung 5.5

Diese Empfehlung trägt der Tatsache Rechnung, dass aufgrund der eingeschränkten vorliegenden Evidenz ohne randomisierte kontrollierte Vergleiche keine Priorisierung einer lokalen Therapieoption möglich ist. Diese Tatsache wird sowohl in der AUA-Leitlinie 2007, der EAU-Leitlinie 2007 und auch der niederländischen Leitlinie bestätigt [92; 147; 148].

Das einzige Verfahren, das in einem randomisierten Studiendesign als wirksam gegenüber einer Watchful Waiting-Strategie nachgewiesen wurde, ist die radikale Prostatektomie. Die Wirksamkeitsaussagen der übrigen lokalen Verfahren stützen sich auf vergleichende Kohortenstudien (perkutane Strahlentherapie, LDR-Brachytherapie) oder sogar Fallserienvergleiche (HDR-Brachytherapie). Bei einer Bewertung des RCT von Bill-Axelsson et al. [267] zum Stellenwert der operativen Therapie ist zu berücksichtigen, dass der karzinomspezifische Überlebensvorteil nur Patienten im Alter unter 65 Jahren betraf und die Patienten aus der Vor-PSA-Ära stammten.

Angesichts dieser Situation hängt die Wahl des lokalen Therapieverfahrens entscheidend von individuellen Charakteristika und persönlichen Präferenzen des Patienten ab.

Um in diesem Prozess sowohl von ärztlicher Seite als auch aus der Warte des Patienten das am besten geeignete Verfahren auszuwählen, wird eine Aufklärung sowohl beim Urologen (RPE und LDR-Brachytherapie) als auch beim Strahlentherapeuten (für die perkutane Strahlentherapie und die HDR-Brachytherapie) empfohlen. Der betroffene Patient wird so über Vor- und Nachteile der verschiedenen Verfahren umfassend informiert. Eine gleichlautende Empfehlung findet sich in der NICE-Leitlinie von 2008 [97]. In Anerkennung der Tatsache, dass aus personellen und organisatorischen Gründen eine Doppelaufklärung nicht immer realisierbar ist, wurde ein abgeschwächter Empfehlungsgrad (B) ausgesprochen. Eine doppelte Aufklärung wird jedoch ausdrücklich als wünschenswert angesehen.

einer alleinigen Prostatabestrahlung bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom. Die Studie erbrachte inkonsistente Ergebnisse, die auf unerwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der hormonablativen Therapie und der Art der Bestrahlung zurückgeführt werden [393; 394]

Zusammenfassend kann zum jetzigen Zeitpunkt aus der Literatur keine Empfehlung hinsichtlich der Art der Strahlentherapie bei Patienten mit hohem Risiko für einen Lymphknotenbefall (Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege plus Prostatabestrahlung oder alleinige Prostatabestrahlung) abgeleitet werden.

Bei Patienten mit niedrigem Risiko besteht keine Indikation zur Bestrahlung der Lymphabflußwege. Das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung ist so gering, dass ein prognostischer Nutzen der Mitbestrahlung der Lymphabflusswegen nicht zu erwarten ist, aber eine potentielle Zunahme akuter und später Morbidität."

Zu Empfehlung 5.26

Ein Bericht des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) kam 2008 auf der Grundlage einer systematischen Recherche zu dem Ergebnis, das für die Protonentherapie noch keine ausreichenden Nutzenbelege für die Therapie beim Prostatakarzinom vorliegen [395]. Eine systematische Recherche bis März 2011 ergab keine Studien, die eine Änderung dieser Feststellung rechtfertigen [396-400]. Eine Studie zur Dosisescalation beinhaltete in der Interventionsgruppe einen Protonenboost [375]. Diese Studie ist nicht geeignet, die Wirksamkeit einer Protonentherapie zu belegen, da die Studie auf den Nutzenachweis der Dosisescalation ausgelegt war und es entsprechend keinen adäquaten Kontrollarm für den Nutzen der Protonentherapie gab.

5.3.3. Brachytherapie

5.3.3.1. LDR-Brachytherapie.

5.27	Statement	2011
Level of Evidence 2+	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil.	
	Literatur: [149; 368; 413-417]	
	Gesamtabstimmung: 97 %	

Zur LDR-Brachytherapie bei Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinoms des mittleren Risikoprofils kann aufgrund der heterogenen Datenlage weiterhin keine Empfehlung gegeben werden (siehe Hintergrundtext 5.27).

5.28	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten.	
Level of Evidence 2+	Literatur: [149; 368; 413-416]	
	Gesamtabstimmung: 100 %.	

5.29	Empfehlung	2011
Empfehlungsgrad A	Die Kombination der LDR-Brachytherapie mit der perkutanen Strahlentherapie und/oder der hormonablativen Therapie für Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos soll kontrollierten Studien vorbehalten sein.	
Level of Evidence 2+	Literatur: [369; 418-427]	
	Gesamtabstimmung: 95 %.	

Hintergrundinformationen

H. Borchers, S. Machtens, W. Alberti, T.-O. Henkel, G. Jakse, B. Schmitz-Dräger, J.-P. Zacharias

Die Low-Dose-Rate-Brachytherapie (LDR-Brachytherapie) ist bei Patienten mit Prostatakarzinomen des niedrigen Risikoprofils als ein alternatives therapeutisches Verfahren sowohl zur radikalen Prostatektomie als auch zur perkutanen Strahlentherapie anzusehen. Die transperineale Applikation von Implantaten mit Jod-125 bzw. Palladium-103 hat sich seit Mitte der 1990er Jahre zunächst in den USA, dann aber auch in Europa und Deutschland rasch verbreitet. Die Wiedereinführung der Methode ist auf die Neuentwicklung von Software zur gezielten Einlage entsprechend einem Implantationsplan sowie auf die Verbesserung der transrektalen Ultraschalluntersuchung zurückzuführen. Die in früherer Zeit erfolgte retropubische Einlage radioaktiver Materialien erbrachte schlechte Ergebnisse. Die geringe Invasivität der aktuellen Methode hat wesentlich zur zunehmenden Akzeptanz und Verbreitung der Behandlung beigetragen. Die Implantation erfolgt in Spinal- oder Allgemeinanästhesie während eines kurzen stationären Aufenthalts bzw. im ambulanten Umfeld. Darüber hinaus wird über geringe Häufigkeit von Nebenwirkungen in Hinsicht auf eine therapiebedingte Belastungssinkontinenz und erektile Dysfunktion berichtet.

Die Verschreibungsdosis für Jod-Seeds beträgt 145 Gy, bei Verwendung von Palladium Seeds 125 Gy. In der kombinierten interstitiellen und perkutanen Form der Brachytherapie, die an manchen Zentren bei Patienten mit Tumoren des mittleren Risikoprofils (gemessen am Ausgangs PSA-Wert, dem Gleason-Score und der klinischen Tumorkategorie) angewendet wird, betragen die Verschreibungsdosen für die Jod-Seeds 100-120 Gy und die Dosis der perkutanen Bestrahlung 45-50 Gy. Für das in

Deutschland nicht verwendete Palladium-103 betragen die entsprechenden Dosen 80-90 Gy (interstitiell) und 45-50 Gy (perkutan).

Die empfohlenen Dosisverteilungen für das Zielorgan Prostata und die angrenzenden Organe mit erhöhtem Risiko der Strahlungsschädigung können aktuellen Leitlinien entnommen werden [428].

Üblich ist die intraoperative Planung der Positionierung der Seeds, d.h. die Seeds-Einlage kann durch eine begleitende, computergestützte Dosisberechnung kontrolliert werden. Dadurch kann die Dosisverteilung während des Eingriffs durch entsprechende Positionierung der noch einzusetzenden Seeds ggf. korrigiert werden (dynamische Planung). Die Ablage erfolgt allein über eine transrektale Ultraschallkontrolle oder über eine kombiniert radiologisch sonographische Darstellung der Prostata bzw. des Ortes der Ablage. Die Seeds werden in Ketten (eingewoben in einen versteiften Vicrylfaden oder verbunden durch biodegradierbare Platzhalter) oder als Einzelseeds mit dem Mick-Applikator implantiert. Als wichtig im Rahmen der Qualitätskontrolle wird die ‚Nachplanung‘ angesehen: Vier bis sechs Wochen nach Implantation sollte eine Computertomographie (post Implantations-CT) erfolgen. Als exzellente Implantation gilt das Erreichen von 100 % der Verschreibungsdosis auf mindestens 90 % des Prostatavolumens [429].

Zu Statement 5.27

Die LDR-Brachytherapie ist bis heute nicht im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie bezüglich seiner Therapieeffekte gegen die radikale Prostatektomie, die perkutane Strahlentherapie oder gegen das „Watchful Waiting“ bzw. die „Active Surveillance“ getestet worden. Es können somit keine belastbaren Aussagen zu Vor- oder Nachteilen oder zur Gleichwertigkeit dieses Verfahrens gegenüber anderen Therapieoptionen getroffen werden [4; 255; 430-432]. Angemerkt sei allerdings, dass auch die Effektivität der radikalen Prostatektomie und die der perkutanen Strahlentherapie in randomisierter Form nicht miteinander verglichen worden sind und somit Evidenz für einen für Patienten relevanten Nutzen in nur sehr begrenztem Umfang vorliegt [255].

Das Statement stützt sich auf die hohen prozentualen Raten PSA-rezidivfreier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils bei Langzeit-Nachbeobachtung [417; 433-435]. Diese Ergebnisse zeigen, dass die permanente interstitielle Brachytherapie als Monotherapie in der Lage ist, bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil rezidivfreie Überlebensraten zu erreichen, die mit anderen kurativen Therapien (radikale Prostatektomie, perkutane Strahlentherapie) vergleichbar sind [149; 368; 413-417] (Kohortenstudien des Evidenzgrades 2+). In der retrospektiven Kohortenstudie von Kupelian 2004 [368] zeigten sich hinsichtlich des 5- bzw. 7-Jahres biochemisch rezidivfreien Überlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiemodalitäten RPE, perkutane Strahlentherapie über 71 Gy, LDR- und HDR-Brachytherapie.

Aus den Ergebnissen nichtrandomisierter Beobachtungsstudien ergeben sich Hinweise für Vorteile und Nachteile der LDR-Brachytherapie gegenüber den anderen kurativen Therapieoptionen. Im Vergleich zur radikalen Prostatektomie gibt es sowohl Hinweise auf einen Vorteil hinsichtlich der erektilen Dysfunktion und der Belastungsharnkontinenz, als auch Hinweise auf einen Nachteil hinsichtlich urogenitaler Spättoxizitäten und Harntraktfunktionsstörungen. Bezüglich der Funktion des Enddarmes gibt es Hinweise, dass die LDR-Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie vorteilhafter ist [148][IQWiG Rapid Report 2010]. Es liegen gleichzeitig aber auch Hinweise für eine geringere gastrointestinale und urogenitale Akut- und

Spättoxizität bei Anwendung einer IMRT (74-78 Gy) gegenüber einer LDR-Brachytherapie (145 Gy) aus einer nichtrandomisierten Beobachtungsstudie vor [436].

Als ideal geeignet für die LDR-Monotherapie werden Patienten mit einem PSA-Wert unter 10 ng/ml, einem Gleason-Score unter 7 sowie einem cT1c bis cT2 Tumor angesehen.

Zur Verminderung von Nebenwirkungen am Harntrakt werden ein initial niedriger IPSS-Score (weniger als 12) sowie der Ausschluss von Restharn empfohlen. Die lange propagierte Orientierung an der Prostatagröße ohne Berücksichtigung funktionaler Parameter ist nicht ausreichend, da auch für Patienten mit einem großen Prostatavolumen (nicht begrenzt auf 60 ml) die Durchführbarkeit und die Effektivität der Behandlung inzwischen gezeigt werden konnte [420; 437-439].

Anhand von präoperativen Parametern lassen sich Prognosescores für das Auftreten einer akuten Harnretention nach der Implantation von Seeds kalkulieren. Dabei zeigt sich, dass insbesondere Patienten, die präoperativ mit einem alpha-Blocker therapiert wurden, die eine neoadjuvante Hormondeprivation zum „Downseizing“ bekommen haben, die ohne ergänzende perkutane Bestrahlung behandelt wurden und eine Prostatagröße von $>45 \text{ cm}^3$ hatten, ein erhöhtes Risiko zeigten, einen postinterventionellen Harnverhalt zu entwickeln [440]. Der präoperative IPSS ist eher nicht geeignet, um eine komplette Harnretention vorherzusagen. Er hat aber einen prädiktiven Wert für das Auftreten von irritativen Miktionsbeschwerden [441]. Als weitere prädiktive Parameter für die Entwicklung einer postinterventionellen Harnretention haben sich die Gesamtdosis der applizierten Dosis auf den Blasenhalshals ($D90 > 65 \text{ Gy}$) und die Protrusion eines Prostataanteils ($> 3,5 \text{ mm}$) in die Harnblase gezeigt [442].

Patienten sollen vor einem möglichen Eingriff darüber aufgeklärt werden, dass nach vorheriger transurethraler Resektion (TUR) der Prostata ein erhöhtes Inkontinenzrisiko besteht. Dieses ist assoziiert mit der Größe des TUR-Defekts und der Kürze des Zeitraums zwischen der TUR-Behandlung und der Seeds-Implantation [443]. Unter den genannten Bedingungen gilt auch die Platzierung der Seeds entsprechend dem Implantationsplan als schwieriger. Somit kann auch das Erreichen der Verschreibungsdosis in Frage stehen.

Einsatz der LDR-Brachytherapie bei Patienten des intermediären Risikoprofils

Für Patienten mit mittlerem Risiko liegen Studienergebnisse (aus Kohortenstudien, Fallserien) vor, bei denen eine LDR-Monotherapie, die Kombination von LDR-Monotherapie und zusätzlicher Strahlentherapie und die Kombination mit hormonablativer Therapie eingesetzt wurden [420; 421; 435; 444-446; 446-454]. Da in den meisten retrospektiven Studien zum intermediären Risiko keine stringente Differenzierung zwischen Patienten vorgenommen wurde, die mit LDR-Brachytherapie als Monotherapie und in Kombination mit anderen Therapieansätzen behandelt wurden, war eine Empfehlung für diese Risikogruppe nicht konsensfähig. Gerade zu dieser Fragestellung sind weitere, möglichst prospektive Untersuchungen erforderlich. Hier könnten die Ergebnisse der geplanten PREFERE Studie zu einem Erkenntnisgewinn beitragen, da auch der Einschluss von Patienten des niedrig-intermediären Risikos (Gleason Summe 7a) vorgesehen ist.

Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen und mittleren Risikoprofils ergaben sich keine konsistenten Hinweise darauf, dass Patienten mit LDR-Monotherapie, von einer zusätzlichen antihormonellen Therapie profitieren [421; 426; 435; 435; 455; 456]. Weiterhin liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor, die einen Vorteil der LDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie gegenüber der LDR-

Monotherapie bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des niedrigen und mittleren Risikoprofils zeigen konnten [369; 420-425; 427].

Zu Empfehlung 5.28

Die Studien zu Langzeitfolgen der LDR-Brachytherapie als Monotherapie sind überwiegend an Patienten mit Tumoren des niedrigen und mittleren Risikoprofils durchgeführt worden.

Zu Empfehlung 5.29

Zu den Auswirkungen der LDR-Brachytherapie in Kombination mit perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie bei Patienten mit hohem Risiko, liegen Daten aus mehreren retrospektiven Fallserien vor. Bei einer medianen Nachbeobachtung von bis zu 8,5 Jahren wurden biochemisch rezidivfreie Überlebensraten von 30-88 % beobachtet [417; 450; 452; 453]. Um den Nutzen der potentiell nebenwirkungsreicheren Kombination von LDR-Brachytherapie und Strahlen- und hormonablativer Therapie einschätzen zu können, werden prospektive, (idealerweise randomisierte) kontrollierte Studien benötigt. Mögliche Vergleichstherapien sind die Kombination von LDR-Brachytherapie mit perkutaner Strahlentherapie ohne hormonablativer Therapie und die Kombination von perkutaner Strahlentherapie und hormonablativer Therapie.