

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



Konsultationsfassung Version 00.01 – Juli 2009

© 2009 Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)

DGHO



DKG
KREISGESELLSCHAFT



Impressum

Herausgeber

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.

Titel

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

Redaktion

Dr. med. Christoph Röllig, Msc, ÄZQ
Dr. med. Monika Nothacker, MPH, ÄZQ

Gestaltung

Dipl.-Soz.Päd. Marga Cox, ÄZQ

Anschrift des Herausgebers

Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V.
Uerdinger Str. 64
40474 Düsseldorf

Telefon: 0211/516096-0
Telefax: 0211/516096-60
E-Mail: info@urologenportal.de
Internet: <http://www.urologenportal.de>

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Autoren und Institutionen	5
	1.1.1 Träger und Federführung	5
	1.1.2 Beteiligte Organisationen	5
	1.1.3 Steuergruppe	5
	1.1.4 Verantwortliche Koordinatoren	5
	1.1.5 Unabhängigkeit und Mandat	6
	1.1.6 Evidenz-Recherche und –Bewertung, Koordination und Redaktion der Leitlinie	6
	1.1.7 Moderation der Konsensuskonferenzen	6
	1.1.8 Autoren und Mitglieder der Leitliniengruppe	6
	1.1.9 Finanzierung	6
1.2	Ziele und Aufgaben der Leitlinie	7
1.3	Adressaten und Gültigkeitsdauer der Leitlinie	7
2.	Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung	8
2.1	Epidemiologie	8
2.2	Risikofaktoren	8
	2.2.1 Risikofaktoren für das Auftreten eines Prostatakarzinoms	9
	2.2.2 Testosteronsubstitution	10
2.3	Prävention und Ernährung	13
3.	Früherkennung und Biopsie	16
3.1	PSA und DRU in Früherkennung/Screening	16
3.2	Stanzbiopsie der Prostata	23
4.	Diagnostik und Stadieneinteilung	27
4.1	Primärdiagnose	27
4.2	Staging	27
4.3	Pathomorphologische Untersuchungen	32
	4.3.1 Prognostische Faktoren für das Prostatakarzinom	33
	4.3.2 Allgemeine Grundsätze	33
	4.3.3 Spezielle Aspekte für verschiedene Gewebepräparate	37
	4.3.4 Wissenschaftliche Untersuchungen von Gewebeproben	42
5.	Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms	43
5.1	Therapieplanung und Aufklärung	43
5.2	Active Surveillance	47
	5.2.1 Allgemeines	48
	5.2.2 Insignifikantes Prostatakarzinom	48
	5.2.3 Active Surveillance	50
	5.2.4 Welche Empfehlungen leiten sich aus der Studienlage ab?	52
5.3	Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	53
	5.3.1 Radikale Prostatektomie	53
	5.3.2 Perkutane Strahlentherapie	57
	5.3.3 Brachytherapie	61
	5.3.4 Lymphadenektomie	67
	5.3.5 Andere interventionelle Verfahren	69
5.4	Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	72
	5.4.1 Radikale Prostatektomie	72
	5.4.2 Primäre perkutane Strahlentherapie	74
	5.4.3 HDR-Brachytherapie	82
	5.4.4 Lymphadenektomie	83
	5.4.5 Andere interventionelle Verfahren	84
	5.4.6 Adjuvante perkutane Strahlentherapie	87
5.5	Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms	93
5.6	Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie des lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	99
5.7	Primäre Hormontherapie und Watchful Waiting	103
6.	Diagnostik und Therapie des rezidierten oder metastasierten Prostatakarzinoms	108
6.1	Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs	108

6.2	Therapie des PSA-Rezidivs	111
	6.2.1 Therapie des PSA-Rezidivs und der PSA-Persistenz nach radikaler Prostatektomie	111
	6.2.2 Therapie des PSA-Progresses nach Strahlentherapie	112
	6.2.3 Hormontherapie bei PSA-Rezidiv oder PSA-Progress	117
6.3	Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms	118
6.4	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten Prostatakarzinoms	123
	6.4.1 Asymptomatische Patienten	123
	6.4.2 Symptomatische Patienten	124
6.5	Therapie von Knochenmetastasen	131
6.6	Therapie der tumorbedingten Harnstauung	134
6.7	Supportiv- und Palliativtherapie	138
	6.7.1 Prophylaktische/supportive Behandlung häufiger unerwünschter therapiebedingter Wirkungen	138
	6.7.2 Palliativtherapie	146
7.	Rehabilitation und Nachsorge	150
7.1	Rehabilitation nach kurativer Therapie	150
7.2	Nachsorge und Verlaufskontrollen	156
	7.2.1 Nachsorge nach lokaler kurativ intendierter Therapie	156
	7.2.2 Testosteronsubstitution nach Prostatakarzinom	158
	7.2.3 Follow-up unter Hormontherapie	159
8.	Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität	162
	8.1.1 Aufklärung und Beratung	162
	8.1.2 Psychosoziale Unterstützung	163
	8.1.3 Empfehlungen zur Aufklärung und Beratung	164
	8.1.4 Psychosoziale Unterstützung	166
9.	Leitlinienreport	169
9.1	Hintergrund und Rationale	169
9.2	Beteiligte Organisationen	169
	9.2.1 Aufgabenverteilung innerhalb des Projektes , Liste der beteiligten Organisationen	169
	9.2.2 Zusammensetzung der Steuergruppe und der Autorengruppen	170
	9.2.3 Patientenbeteiligung	171
9.3	Urheberrechte und Umgang mit Interessenkonflikten	171
9.4	Methodik der Evidenzbasierung	172
	9.4.1 Entwicklung der Schlüsselfragen	172
	9.4.2 Systematische Literaturrecherche	172
	9.4.3 Bewertung der Evidenz	175
	9.4.4 Erstellung von Kapiteln für die keine systematische Literaturrecherche nach Primärliteratur erfolgte	176
9.5	Konsensuskonferenzen	176
9.6	Zeitlicher Ablauf des Projektes	178
	9.6.1 Vorbereitungsphase	178
	9.6.2 Termine und Themen der Konsensuskonferenzen	178
9.7	Verbreitung und Umsetzung (Implementierungsstrategie)	179
10.	Abkürzungsverzeichnis	181
11.	Abbildungsverzeichnis	187
12.	Tabellenverzeichnis	187
13.	Anhang	188
Anhang 1:	Evidenztabellen	188
2.	Epidemiologie, Risikofaktoren, Prävention und Ernährung	189
	2.1 Epidemiologie	189
	2.2 Risikofaktoren	189
	2.3 Testosteronsubstitution	196
	2.4 Prävention	209
3.	Früherkennung und Biopsie	219
	3.1 PSA und DRU in Früherkennung/Screening	219
	3.2 Stanzbiopsie der Prostata	237
4.	Diagnostik und Stadieneinteilung	242
	4.1 Pathomorphologische Diagnostik	249
5.	Therapie des nichtmetastasierten Prostatakarzinoms	250
	5.1 Therapieplanung und Aufklärung	250

5.2	Active Surveillance	255
5.3	Lokale Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms	266
5.3.1	Radikale Prostatektomie	266
5.3.2	Perkutane Strahlentherapie	272
5.3.3	Brachytherapie	300
5.3.4	Lymphadenektomie	315
5.3.5	Andere interventionelle Verfahren	324
5.4	Lokale Therapie des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	331
5.4.1	Radikale Prostatektomie	331
5.4.2	Perkutane Strahlentherapie	340
5.4.3	Brachytherapie	363
5.4.4	Stellenwert der Lymphadenektomie beim lokal fortgeschrittenen PCa	366
5.4.5	Andere interventionelle Verfahren	377
5.4.6	Adjuvante perkutane Strahlentherapie	386
5.5	Therapie des lymphknotenpositiven Prostatakarzinoms	399
5.6	Neoadjuvante und adjuvante Hormontherapie des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms	414
5.7	Primäre Hormontherapie und Watchful Waiting	427
6.	Diagnostik und Therapie des metastasierten oder rezidierten Prostatakarzinoms	436
6.1	Definition und Diagnostik des Tumorrezidivs	436
6.2	Therapie des PSA-Rezidivs / des PSA-Progresses sowie der PSA-Persistenz	437
6.3	Hormontherapie des metastasierten Prostatakarzinoms	459
6.4	Therapie des androgenunabhängigen oder kastrationsresistenten PCa	466
6.5	Therapie von Knochenmetastasen	470
6.5.1	Bestrahlung	472
6.5.2	Radionuklide	481
6.5.3	Bisphosphonate	494
6.6	Therapie der tumorbedingten Hamstauung	498
6.7	Supportiv- und Palliativtherapie	502
7.	Rehabilitation und Nachsorge, Lebensqualität	517
7.1	Rehabilitation nach kurativer Therapie	517
7.2	Nachsorge und Verlaufskontrollen	528
7.2.1	Testosteronsubstitution	530
8.	Psychosoziale Aspekte und Lebensqualität	530
	Anhang 2: Autorengruppen	534
	Anhang 3: Autoren und Mitglieder der Leitlinien-Gruppe	539
	Anhang 4: Musterformular Interessenskonflikte	542
	Anhang 5: Evidenzgraduierung nach SIGN	544
14.	Literatur	546

1. Einleitung

1.1 Autoren und Institutionen

1.1.1 Träger und Federführung

Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V.
Deutsche Krebshilfe e. V.

1.1.2 Beteiligte Organisationen

1. Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
2. Berufsverband der Deutschen Urologen (BDU)
3. Berufsverband deutscher Strahlentherapeuten (BVDST)
4. Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)
6. Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)
7. Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)
8. Deutsche Röntgengesellschaft (DRG)
9. Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe (BPS)
10. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)

1.1.3 Steuergruppe

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Manfred Wirth, Dresden (DGU)
Stellvertreter: Prof. Dr. med. Lothar Weißbach, Fürth (DGU)
Sekretär: PD Dr. med. Michael Fröhner, Dresden (DGU)

Mitglieder

Prof. Dr. med. Rolf Ackermann, Düsseldorf (DGU)
Prof. Dr. med. Winfried Alberti, Hamburg (DEGRO)
Dr. med. Clemens Albrecht, Nürnberg (DEGRO/BVDST)
Dr. med. Bernt Göckel-Beining, Horn-Bad Meinberg (BDU)
Prof. Dr. med. Wolfgang Hinkelbein, Berlin (DEGRO)
Prof. Dr. med. Kurt Miller, Berlin (DGU)
Prof. Dr. med. Dr. h.c. Herbert Rübber, Essen (DGU)
Prof. Dr. med. Thomas Wiegel, Ulm (DEGRO)
Prof. Dr. med. Johannes Wolff, Viersen (DGU)
Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann, Braunschweig (DGHO)

1.1.4 Verantwortliche Koordinatoren

Dr. med. Monika Nothacker, MPH (ÄZQ) ab 4/09
Dr. med. Christoph Röllig, MSc (ÄZQ) von 10/07 bis 3/09
Dr. med. Monika Lelgemann, MSc (ehemals ÄZQ) von 5/06 bis 10/06

Dr. med. Christina Niederstadt, MPH (ehemals ÄZQ) von 10/06 bis 3/07
Dr. med. Achim Wöckel (ehemals ÄZQ) von 3/07 bis 09/07
Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH (ÄZQ)
Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger (ÄZQ)

1.1.5 Unabhängigkeit und Mandat

Die individuelle Beteiligung an der Leitlinienerstellung erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben. Diese werden mit Publikation der finalen Version der Leitlinie online auf der Webseite der Deutschen Gesellschaft für Urologie einsehbar sein. Ein Ausschluss von Experten wurde nicht vorgenommen, da durch die Transparenz eventuell bestehender Interessenverbindungen und die methodische Vorgehensweise eine inhaltliche Einflussnahme durch Einzelpersonen vermieden werden konnte. Das Mandat für die Vertretung der Fachgesellschaften, medizinisch-wissenschaftlichen Organisationen und nichtwissenschaftlichen Organisationen wurde schriftlich eingeholt.

1.1.6 Evidenz-Recherche und –Bewertung, Koordination und Redaktion der Leitlinie

Die Evidenz-Recherche und -Bewertung sowie die Koordination und Redaktion der Leitlinie wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) im Auftrag der DGU durchgeführt.

Beteiligte Mitarbeiter: Dr. med. Christoph Röllig MSc, Dr. med. Monika Nothacker MPH, Dr. med. Monika Lelgemann MSc, Dr. med. Christina Niederstadt MPH, Dana Rütters (Informationswissenschaftlerin), Dr. med. Achim Wöckel, Dr. med. Susanne Weinbrenner MPH, Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger.

Die Genannten leisteten wissenschaftliche und organisatorische Unterstützung bei der Leitlinienerstellung. Eine Verantwortung für Themenschwerpunkte und Empfehlungen der Leitlinie ist hieraus nicht abzuleiten (siehe auch Kapitel 9 „Leitlinienreport“).

1.1.7 Moderation der Konsensuskonferenzen

PD Dr. med. Ina Kopp (AWMF), Dr. med. Monika Nothacker, MPH (ÄZQ), Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Günter Ollenschläger (ÄZQ), Dr. med. Susanne Weinbrenner, MPH (ÄZQ).

1.1.8 Autoren und Mitglieder der Leitliniengruppe

Siehe Anlage 2.

1.1.9 Finanzierung

Das Projekt *„Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“* wurde überwiegend durch die Deutsche Krebshilfe e.V. (Bearbeitungsnummer 107099),

unabhängig von Wirtschaft, Politik und Industrie finanziert. Die DGU (Deutsche Gesellschaft für Urologie) finanzierte das im ursprünglichen Projektplan nicht vorgesehene Kapitel zum lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinom.

Die Mitglieder der Steuergruppe und die Autoren arbeiteten ehrenamtlich ohne Honorar.

1.2 Ziele und Aufgaben der Leitlinie

Die interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms ist ein evidenz- und konsensbasiertes Instrument, um Früherkennung, Diagnostik und Therapie des Prostatakarzinoms zu verbessern.

Interessierte Männer und Ärzte sollen durch die Leitlinie bei der Entscheidung über Früherkennungsmaßnahmen unterstützt werden. Die Leitlinie soll dazu beitragen, eine angemessene Gesundheitsversorgung bei der Früherkennung sicherzustellen.

Es ist weiterhin die Aufgabe der Leitlinie, dem Patienten (mit Verdacht auf Prostatakarzinom oder nachgewiesenem Prostatakarzinom) dem Stand der Erkrankung angemessene, wissenschaftlich begründete und aktuelle Verfahren in der Diagnostik, Therapie und Rehabilitation anzubieten. Dies gilt sowohl für die lokal begrenzte oder lokal fortgeschrittene Erkrankung als auch bei Vorliegen eines Rezidivs oder von Fernmetastasen.

Die Leitlinie soll neben dem Beitrag für eine angemessene Gesundheitsversorgung auch die Basis für eine individuell zugeschnittene, qualitativ hochwertige Therapie bieten.

Mittel- und langfristig sollen so die Morbidität und Mortalität von Patienten mit Prostatakarzinom gesenkt und die Lebensqualität erhöht werden.

1.3 Adressaten und Gültigkeitsdauer der Leitlinie

Die folgenden Empfehlungen richten sich an alle Berufsgruppen, die mit der Prävention und Früherkennung von Prostatakarzinom befasst sind und an alle Berufsgruppen, die Patienten mit Verdacht auf bzw. mit nachgewiesenem Prostatakarzinom jeglichen Stadiums behandeln sowie deren Angehörige betreuen. Weitere Adressaten dieser Leitlinie sind übergeordnete Organisationen (z. B. Krankenkassen).

Die Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, mindestens bis September 2010, höchstens jedoch bis September 2012. Vorgesehen sind regelmäßige modulare Aktualisierungen in einem etwa jährlichen Abstand.

Kommentare und Änderungsvorschläge bitte an folgende Adresse:

ÄZQ – Redaktion

Wegelystr. 3/Herbert-Lewin-Platz, 10623 Berlin

Tel.: 030-4005-2504 - Fax: 030-4005-2555

E-Mail: info@azq.de

detaillierte Analyse, dass bei höherer Strahlendosis nur die Häufigkeit an behandlungsbedürftigen rektalen Blutungen statistisch signifikant erhöht war, nicht jedoch die Rate an abdominalen Krämpfen, Stuhlfrequenz, Symptome einer Proktitis mit Steroidgebrauch oder Inkontinenz [302].

Einfluss der Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege

Zurzeit liegen widersprüchliche Ergebnisse von zwei prospektiven randomisierten Studien (GETUG-01 und RTOG-94-13) zur Frage des Nutzens einer zusätzlichen Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege bei Patienten mit Tumoren des hohen Risikoprofils vor. In der GETUG-Studie erhielten 446 Patienten der Tumorkategorien cT1b-cT3 randomisiert eine pelvine Bestrahlung der Lymphabflusswege zusätzlich zur Prostatabestrahlung oder eine alleinige Prostatabestrahlung. 51 % der Patienten hatten ein niedriges und 49 % ein mittleres oder hohes Risiko für einen okkulten Lymphknotenbefall. Nach im Median 42 Monaten Follow-up zeigte sich für keine der Risikogruppen ein Vorteil durch die Bestrahlung der pelvinen Lymphabflusswege [303]. Die vierarmige RTOG-Studie vergleicht bei Patienten mit einem hohen Risiko für einen okkulten Lymphknotenbefall eine neoadjuvante oder adjuvante Hormontherapie jeweils mit pelviner Bestrahlung plus Prostatabestrahlung oder einer alleinigen Prostatabestrahlung bei Patienten mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom. Die Studie zeigte inkonsistente Ergebnisse, die auf unerwartete Interaktionen zwischen dem Zeitpunkt der Hormontherapie und der Art der Bestrahlung zurückgeführt werden [304].

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

5.3.3 Brachytherapie

5.3.3.1 LDR-Brachytherapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5.24	Die interstitielle LDR-Monotherapie ist eine primäre Therapieoption zur Therapie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms mit niedrigem Risikoprofil. <i>Statement, LoE 2+</i> <i>Gesamtabstimmung: 97 %</i> <i>Literatur: [118; 284; 305-308]</i>	Statement
5.25	Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos sollen keine LDR-Monotherapie erhalten. <i>Empfehlungsgrad A, LoE 2+</i> <i>Gesamtabstimmung: 100 %</i> <i>Literatur: [118; 284; 305-308]</i>	A

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungs-grad
5.26	<p>Die Kombination der LDR-Brachytherapie mit der perkutanen Radiotherapie und/oder der hormonablativen Therapie für Patienten mit einem Prostatakarzinom hohen Risikos soll kontrollierten Studien vorbehalten sein.</p> <p><i>Empfehlungsgrad A, LoE 2+</i> <i>Gesamtabstimmung: 95 %</i> <i>Literatur: [309; 310]</i></p>	A

Hintergrundinformationen

W.Alberti, H.Borchers, A.Grün, G.Jakse, T.-O.Henkel, S.Machtens, B.Schmitz-Dräger

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 Implantationsplan sowie auf die Verbesserung des transrektalen Ultraschalls zurückzuführen. Die in früherer Zeit erfolgte retropubischer Einlage radioaktiver Materialien zeigte schlechte Ergebnisse. Wesentlich beigetragen zur zunehmenden Akzeptanz und Verbreitung der Behandlung hat die geringe Invasivität der aktuellen Methode. Die Implantation erfolgt in Spinal- oder Allgemeinanästhesie in einem kurzen stationären Aufenthalt bzw. im ambulanten Umfeld. Darüber hinaus wird über geringe Häufigkeit von Nebenwirkungen in Hinsicht auf eine therapiebedingte Belastungsinkontinenz und Erektile Dysfunktion berichtet.

Die Verschreibungsdosis für die 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), betragen die Verschreibungsdosen für die Jod-Seeds 100-120 Gy, 45-50 Gy werden perkutan appliziert. Für das in Deutschland nicht verwendete Palladium-103 betragen die entsprechenden Dosen 80-90 Gy (interstitiell) und 45-50 Gy (perkutan).

Üblich ist die intraoperative Planung der Positionierung der Seeds. Eine Online-Dosimetrie mit Anpassung der Ablage noch nicht implantierter Seeds gemäß dem tatsächlichen Ort der bereits platzierten Nuklide kann erfolgen (dynamische Planung). Die Ablage erfolgt kontrolliert allein über den transrektalen Ultraschall oder über eine kombiniert radiologisch-sonographische Darstellung der Prostata bzw. dem Ort der Ablage. Die Seeds werden in so genannten Ketten (eingewoben in einen versteiften Vicrylfaden) oder als Einzelseeds mit dem Mick-Applikator implantiert. Als wichtig im Rahmen der Qualitätskontrolle wird die so genannte Nachplanung angesehen: Vier-sechs Wochen nach Implantation sollte eine

Computertomographie (so genannte post Implantations-CT) erfolgen. Als exzellente Implantation gilt eine solche, bei der mindestens 90 % des Prostatavolumens mit mindestens 100 % der Verschreibungsdosis abgedeckt wird [311].

Entsprechend Ergebnissen nicht randomisierter Beobachtungsstudien gibt es Hinweise für einen Vorteil der Brachytherapie gegenüber der radikalen Prostatektomie hinsichtlich Beeinträchtigungen sowohl seitens der erektilen Funktion Potenz als auch der Belastungsharnkontinenz. Bezüglich der Funktion des Enddarmes erscheint die Brachytherapie im Vergleich zur perkutanen Strahlentherapie günstiger zu sein [117].

Das Verfahren ist bis heute bezüglich seiner Therapieeffekte gegen die beiden anderen oben genannten Behandlungsformen als auch gegen das „Watchful-Waiting“ bzw. die „abwartende Beobachtung“ nicht randomisiert getestet worden. Die Aussage, dass mit der LDR-Brachytherapie als Monotherapie im Vergleich zu den beiden Verfahren, gemessen am PSA-rezidivfreien Überleben bzw. am krankheitsspezifisches Überleben, eine äquivalente Therapieform vorliegt, kann somit nicht getroffen werden. Dieses gilt auch im Vergleich zum Watchful Waiting. Diese Feststellungen sind wiederholt im Rahmen der Bewertung der Methode gemacht worden (z. B. [3; 211; 312; 313]). Angemerkt sei hier allerdings, dass auch die Effektivität der radikalen Prostatektomie und die perkutane Strahlentherapie in randomisierter Form nicht miteinander verglichen worden sind und so Evidenz für einen patientenrelevanten Nutzen in nur sehr begrenztem Umfang vorliegt [211]. Trotz dieser eingeschränkten Datenlage sprechen die hohen prozentualen Raten PSA-rezidivfreier Verläufe bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils im Langzeit Follow-up dafür, dass die permanente interstitielle Brachytherapie als Monotherapie in der Lage ist, die Erkrankung zu heilen [314-316].

Zu Statement 5.24

Als ideal geeignet für die LDR-Monotherapie werden Patienten mit einem PSA-Werte unter 10 ng/ml, einem Gleason-Score unter 7 sowie einem cT1c bis cT2 Tumor angesehen. In den Studien von Beyer 2000, D'Amico 1998, D'Amico 2003, Kupelian 2004, Sharkey 2005, und Zelefsky 1999 [118; 284; 305-308] (Kohortenstudien des *Evidenzgrades* 2+) wurden PSA-rezidivfreie Überlebenszeiten erzielt, die denen anderen Monotherapieverfahren (RPE, RT) vergleichbar sind. In der retrospektiven Kohortenstudie von Kupelian 2004 [284] zeigten sich hinsichtlich des 5- bzw. 7-Jahres biochemisch rezidivfreien Überlebens keine signifikanten Unterschiede zwischen den Therapiemodalität RPE, EBRT über 71 Gy, LDR- und HDR-RT. Randomisierte Studien liegen zur Fragestellung des Vergleichs mit anderen Monotherapien nicht vor. Die Patienten der genannten Studien wiesen überwiegend Tumoren des niedrigen Risikoprofils auf.

Zur Verminderung von Nebenwirkungen am Harntrakt wird ein initial niedriger IPSS-Score (0 bis 8) sowie bisher eine maximal 60 ml große Prostata als günstig angesehen, als ideal galt lange eine Prostatagröße von weniger als 35 ml [317-319].

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 [319]. Unter den genannten Bedingungen gilt auch die Platzierung der

Seeds entsprechend des Implantationsplans als schwieriger. Somit kann auch das Erreichen der Verschreibungsdosis in Frage stehen.

Eine neoadjuvante antihormonelle Behandlung reduziert die Größe der Prostata mit dem Ziel der Verbesserung der Implantationsbedingungen. Ob die neoadjuvante Therapie in einer Senkung der Rate an Hamverhalten resultiert, ist nicht nachgewiesen. Auch für Patienten mit einem großen Prostatavolumen (nicht begrenzt auf 60ml) konnte die Durchführbarkeit und die Effektivität der Behandlung inzwischen gezeigt werden [317; 318; 320; 321].

Zu Empfehlung 5.25

Die Studien zur Wirksamkeit der LDR-Brachytherapie sind an Patienten mit Tumoren des niedrigen und mittleren Risikoprofils durchgeführt worden. Es existiert bislang keine gesicherte Evidenz zur Wirksamkeit der Methode im Kollektiv der Patienten mit Tumoren der Hochrisikogruppe.

Die Datenlage zum Einsatz der LDR-Monotherapie und der Kombination LDR-Brachytherapie/perkutane Bestrahlung bei Patienten mit Prostatakarzinomen des mittleren Risikoprofils ist inzwischen umfangreich. Diese Daten stammen allerdings sämtlich aus retrospektiven Kohortenstudien. Bis zum Vorliegen prospektiver Studien, die als Äquivalenzstudien konzipiert sein müssen, können diese beiden Therapiealternativen im mittleren Risikobereich nicht ausgeschlossen werden. So zeigen kürzlich publizierte retrospektive Kohortenstudien an ca. 3.000 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom unter dem Einsatz der LDR-Brachytherapie als Monotherapie bei einer medianen Nachbeobachtung zwischen 44-82 Monaten ein biochemisch rezidivfreies Überleben in der Niedrig-Risiko-Gruppe zwischen 91-97 % und in der Gruppe mit mittlerem Risiko zwischen 80-96 % [316; 320; 322-325].

Diese Datenlage war Grundlage der Diskussion einer Empfehlung der LDR-Brachytherapie als Therapieoption bei Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom des mittleren Risikoprofils.

Diese Empfehlung wurde nicht konsentiert. Hintergrund für diese Entscheidung war die Tatsache, dass zahlreichen Teilnehmern die Evidenzlage für eine solche Empfehlung nicht ausreichend erschien. Insbesondere die häufig nicht eindeutige Risikoklassifizierung der Patienten und die fehlenden Angaben, ob die Patienten mit der LDR-Brachytherapie allein oder in Kombination mit perkutaner Bestrahlung oder Hormondeprivation therapiert wurden, wurde kritisiert.

Eine vorgeschlagene Empfehlung zum Einsatz der Kombination von LDR-Brachytherapie mit perkutaner Bestrahlung und/oder Hormondeprivation bei Patienten mit lokalisierten Prostatakarzinomen des mittleren Risikoprofils wurde ebenfalls nicht konsentiert, weil der überwiegenden Mehrheit der Teilnehmer die Evidenzlage für eine solche Empfehlung als zu schwach erschien.

Zu Empfehlung 5.26

Bis jetzt liegen keine Daten vor, die klar zeigten, ob und wenn ja welche Subkohorten der Patienten, die eine LDR-Monotherapie erhalten, von einer zusätzlichen antihormonellen Therapie profitieren [316; 326]. Bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils gibt es keine Hinweise für den Benefit einer solchen kombinierten Behandlung [316; 322].

Weiterhin liegen zurzeit keine ausreichenden Daten vor, die einen Vorteil der kombinierten LDR-Brachytherapie mit perkutaner Strahlentherapie gegenüber der LDR-Monotherapie bei Patienten mit einem Prostatakarzinom des niedrigen Risikoprofils zeigen konnten [320; 322; 325].

5.3.3.2 HDR-Brachytherapie

	Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
5.27	Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption des lokal begrenzten und des lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinoms. <i>Statement, LoE 1+, 3</i> <i>Gesamtabstimmung: 89 %</i> <i>Literatur: [327; 328]</i>	Statement
5.28	a. Die HDR-Brachytherapie, kombiniert mit der perkutanen Strahlentherapie, ist eine primäre Therapieoption bei Patienten mit Tumoren des mittleren und hohen Risikoprofils. b. Der Stellenwert einer zusätzlichen Hormontherapie ist nicht geklärt. <i>Statement, LoE 1+ bis 3</i> <i>Gesamtabstimmung: 89 %</i> <i>Literatur: [327-334]</i>	Statement
5.29	Die HDR-Monotherapie bei Patienten mit Tumoren des niedrigen Risikoprofils soll ausschließlich im Rahmen von kontrollierten Studien eingesetzt werden. <i>Empfehlungsgrad A, LoE 3</i> <i>Gesamtabstimmung: 83 %</i> <i>Literatur: [217; 335; 336]</i>	A

Hintergrundinformationen

W.Alberti, D.Böhmer, S. Deger, R.Galalae, G.Goldner, T.Martin, T.Wiegel

Zu den Empfehlungen 5.27 und 5.28a.

Die HDR-Brachytherapie wird als effektive Methode zur Dosisescalation verwendet. Sie wird in der Regel kombiniert mit einer perkutanen Strahlentherapie eingesetzt. Bei der HDR-Brachytherapie werden temporäre lokale Strahlenträger im Sinne einer Afterloading-Technik in die Prostata eingebracht. Die Einbringung der temporären Strahlenträger erfolgt in 2 Sitzungen vorwiegend in Regionalanästhesie (bevorzugt Spinalanästhesie).

Der Beweis der Wertigkeit einer dosisescalierten Radiotherapie wurde erstmals durch den RCT (Randomized Controlled Trial) von Pollack et al. 2002 [337] erbracht. Die 2008 publizierte Re-Analyse der Studie [288] bestätigte die Überlegenheit der dosisescalierten Therapie. Die applizierte Gesamtdosis von 78 Gy versus 70 Gy steigerte das tumorfreie Überleben um 19 % auf 78 % nach 8,7