

Systematisch literatuuronderzoek: overzicht van radionucliden die toegepast worden bij de behandeling van prostaatkanker met interstitiële brachytherapie

Vergelijking van bijwerkingen en tumorcontrole tussen radionucliden

Naam student: L.E.H. Ackermans
Studentnummer: 2212565
Begeleider: J.C.M. van Hedel
Opdrachtgever: Fontys Paramedische Hogeschool
Datum: Juli 2016

Voorwoord

Voor u ligt mijn afstudeeronderzoek: 'Systematisch literatuuronderzoek: overzicht van radionucliden die toegepast worden bij de behandeling van prostaatkanker met interstitiële brachytherapie. Vergelijking van bijwerkingen en tumorcontrole tussen radionucliden'. Dit afstudeeronderzoek is geschreven in het kader van de afstudeerfase van de opleiding Medisch Beeldvormende en Radiotherapeutische Technieken (MBRT) aan de Fontys Paramedische Hogeschool te Eindhoven.

In de periode van april 2016 tot en met juli 2016 heb ik een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Radionucliden zijn vergeleken met betrekking tot tumorcontrole en bijwerkingen bij patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker, behandeld met interstitiële brachytherapie. Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van de Fontys Paramedische Hogeschool.

Graag wil ik mijn begeleider Judocus van Hedel bedanken voor de ondersteuning. Tevens wil ik enkele medestudenten bedanken voor de verkregen feedback op mijn projectplan en onderzoeksverslag, waardoor ik steeds dichterbij het eindresultaat kwam.

Valkenburg aan de Geul, juli 2016

Laura Ackermans

Samenvatting

Achtergrond

In Nederland bedroeg de incidentie van prostaatkanker in 2015 circa 10.500 mannen. Naar verwachting zal de incidentie blijven stijgen. Een van de behandelmethoden is interstitiële brachytherapie. Deze behandeling wordt voornamelijk toegepast bij patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker. Radionucliden die bij deze behandelmethode worden gebruikt zijn Cs-131, Ir-192, Pd-103 en I-125. Het doel van dit literatuuronderzoek is systematisch onderzoeken welk radionuclide de beste behandelingsuitkomst geeft bij patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker. Hierbij is de tumorcontrole, waaronder biochemical recurrence (BCR) en overall survival (OS), en late genito-urinaire (GU) en gastro-intestinale (GI) bijwerkingen vergeleken tussen de radionucliden.

Methode

Relevante artikelen zijn gevonden door vier zoekstrings in te voeren in de zoekmachine PubMed. De artikelen zijn door middel van screening op titel, samenvatting en full text geïncludeerd of geëxcludeerd. De screening is onder andere uitgevoerd middels opgestelde inclusie- en exclusiecriteria. De geïncludeerde artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit met behulp van kwaliteitseisen.

Resultaten

Negen artikelen zijn opgenomen in dit literatuuronderzoek. I-125 geeft gemiddeld genomen de beste tumorcontrole, gevolgd door Ir-192 (95% en 94,4%). De BCR en OS beschreven voor Pd-103 geven de laagste percentages. Het radionuclide Pd-103 geeft de minste GU bijwerkingen (G1:14,7%, G2:3,5% en G3:1,5%). Gevolgd door het radionuclide I-125. De G1 GI bijwerkingen laten percentages zien met een spreiding van 2,7% - 5,5%, waarbij Ir-192 de minste GI bijwerkingen geeft. G2 en G3 GI bijwerkingen zijn van dezelfde orde tussen de radionucliden. Het radionuclide Cs-131 geeft onvoldoende resultaten om het radionuclide te kunnen vergelijken met Ir-192, Pd-103 en I-125.

Conclusie

Het radionuclide I-125 geeft de beste behandelingsuitkomst wanneer gekeken wordt naar de tumorcontrole en de late GU en GI bijwerkingen. I-125 geeft de beste tumorcontrole, gevolgd door Ir-192. Pd-103 geeft de minste late GU bijwerkingen, echter de tumorcontrole is het laagst.

Abstract

Background

The incidence of prostate cancer was approximately 10,500 men in the Netherlands in 2015, with an expected increasing incidence in the near future. One of the treatment methods is interstitial brachytherapy, which is mainly applied in patients with low risk and intermediate risk prostate cancer. This method uses the radionuclides Cs-131, Ir-192, Pd-103 and I-125. The aim of this systematic literature review is to investigate the best treatment outcome in patients with low risk and intermediate risk prostate cancer. In which tumour control (biochemical recurrence (BCR) en overall survival (OS)) and late genitourinary (GU) and gastrointestinal (GI) side effects will be compared between the radionuclides.

Method

Relevant articles are found by entering four search strings in the search engine PubMed. The articles are either included or excluded after screening on title, abstract and full text. The screening is done using inclusion- and exclusion criteria. The included articles are assessed on methodological quality through different quality requirements.

Results

Nine articles are included in this literature review. I-125 shows on average the best tumour control, followed by Ir-192 (94.4% and 95%). The BCR and OS show for Pd-103 the lowest percentages. The radionuclide Pd-103 shows the least GU side effects (G1:14.7%, G2:3.5% en G3:1.5%). Followed by the radionuclide I-125. The G1 GI side effects show percentages between 2.7% and 5.5%. Ir-192 shows the least GI side effects. The G2 and G3 GI side effects are of the same order between the radionuclides. Cs-131 shows insufficient results to compare with the radionuclides Ir-192, Pd-103 and I-125.

Conclusion

The radionuclide I-125 shows the best treatment outcome, when looked at the tumour control and GU en GI side effects. I-125 shows the best tumour control, followed by Ir-192. Pd-103 shows the least late GU side effects, however the tumour control is the lowest.

Inhoudsopgave

Inleiding	6
Methode.....	9
Dataverzameling.....	9
Dataselectie	10
Kwaliteitsbeoordeling.....	11
Data-extractie tabel	12
Best-evidence synthese	12
Resultaten.....	13
Methodologische kwaliteit.....	17
Onderzoekspopulatie.....	17
Radionucliden	17
Tumorcontrole.....	18
Late GU en GI bijwerkingen	19
Best-evidence synthese	21
Discussie	22
Conclusie	26
Literatuur.....	27
Bijlagen	I
Bijlage 1 Best-evidence synthese.....	I
Bijlage 2 Kwaliteitsbeoordeling.....	II
Bijlage 3 Specifieke eigenschappen en dosimetrische parameters	III

Inleiding

Prostaatkanker is na darmkanker, huidkanker, borstkanker en longkanker de meest voorkomende vorm van kanker in Nederland (1-2). De incidentie van prostaatkanker bedroeg in 2015 circa 10.500 mannen, waarvan 26% een leeftijd jonger dan 65 jaar had (2). De piekincidentie ligt tussen de 65 en 69 jaar (1). Naar verwachting blijft de incidentie stijgen als gevolg van vergrijzing, vroegere detectie en een langere levensverwachting (2-4). Vijf jaar na de diagnose prostaatkanker is 88% van de patiënten nog in leven (1). De 10-jaarsoverleving bedraagt 78% (1).

Prostaatkanker kent geen duidelijke oorzaak (4-6). Wel zijn enkele risicofactoren voor het ontstaan van de ziekte bekend. Tot deze risicofactoren behoren onder andere leeftijd, erfelijke aanleg, hormonale factoren, milieu- en voedingsfactoren (3-6). Het stellen van de diagnose prostaatkanker geschiedt op basis van een verhoogd prostaatspecifiek antigeen (PSA)-waarde in het bloed (3). Wanneer sprake is van een verhoogde PSA-waarde wordt vervolgonderzoek geïndiceerd. Hieronder wordt histologisch onderzoek verstaan, evenals een rectaal toucher, prostaatechografie of een magnetic resonance imaging (MRI)-scan (3,7).

De uitslagen van de voorgenoemde onderzoeken leiden uiteindelijk tot het bepalen van de stadiëring van de ziekte (5). Voor de stadiëring wordt gebruik gemaakt van de PSA-waarde, Gleason score (GS) en de Tumor-Node-Metastasen (TNM)-classificatie (3,5). De GS is een getal dat wordt berekend op basis van histologische kenmerken en is een maat voor de agressiviteit van de tumor (7). De TNM classificatie beschrijft de uitbreiding van de primaire tumor (T), de aanwezigheid van aangetaste lymfeklieren (N) en de aanwezigheid van metastasen op afstand (M) (6). Onderscheid wordt gemaakt tussen lokale- en lokaal uitgebreide prostaatkanker. Lokale prostaatkanker wordt ingedeeld in low risk (PSA <10 ng/mL en GS <7 en cT1-2a), intermediate risk (PSA 10-20 ng/ml of GS >7 of cT2b) en high risk (PSA >20 ng/ml of GS >7 of cT2c) (4-5). Lokaal uitgebreide prostaatkanker wordt gedefinieerd als cT3-4 of cN+ (4). Met behulp van de stadiëring wordt bepaald welke behandeling de patiënt krijgt. Lokale- en lokaal uitgebreide prostaatkanker kan behandeld worden met prostatectomie, uitwendige radiotherapie, interstitiële brachytherapie (inwendige radiotherapie), hormonale therapie of een combinatie van benoemde behandelmethoden (5-6).

Interstitiële brachytherapie wordt steeds frequenter toegepast als behandelmethode bij prostaatkanker (8). In 2008 kregen in Nederland 3.460 patiënten een vorm van brachytherapie (9). De behandelmethode wordt voornamelijk toegepast bij patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker met een prostaatvolume van minder dan 60 kubieke centimeter (cc) (4,7,10-11). Een ingekapselde radioactieve bron wordt bij interstitiële brachytherapie in het doelgebied, planning target volume (PTV), geplaatst. Het doelgebied is gelijk aan het clinical target volume (CTV), gevormd door het tumorweefsel met een marge waarin maligne groei aanwezig wordt geacht (12). Met behulp van echografie of computertomografie (CT) wordt de stralendosis in het doelgebied bepaald (13-14). In het doelgebied wordt heel precies een hoge stralingsdosis afgegeven, buiten het doelgebied blijft deze

dosis beperkt (7,13,15-16). Omliggende en kritieke organen, ofwel OAR's (organs at risk), waaronder blaas, urethra, rectum en dunne darm, worden hierdoor zoveel mogelijk gespaard (7,17). Een voordeel van interstitiële brachytherapie, in vergelijking met uitwendige radiotherapie, is dat de bron meebeweegt met het doelgebied, waarbij geen rekening gehouden hoeft te worden met variatie van rectum- en blaasvulling. Dit zorgt voor een minimale 'in-patient' variatie gedurende de behandeling (15). Tevens is de behandeling van korte tijdsduur, variërend van een aantal dagen tot enkele uren of minuten (15).

Bij interstitiële brachytherapie wordt gebruik gemaakt van een permanente applicatie in de vorm van radioactieve zaadjes (seeds) die in het doelgebied worden geplaatst of van een tijdelijke applicatie waarbij tubes of naalden in het doelgebied worden geplaatst (11,18). Bij een tijdelijke applicatie gaat de radioactieve bron door de tube of naald naar het doelgebied, waar de bron voor een bepaalde tijd achterblijft (17,19). Dit gebeurt door middel van een remote afterloading systeem (11,18). De radioactieve bronnen (radionucliden) Cs-131, Pd-103 en I-125 worden gebruikt voor permanente interstitiële brachytherapie met een laag dosistempo (LDR) (14). Ir-192 behoort tot de radionucliden welke gebruikt wordt voor tijdelijke interstitiële brachytherapie met een hoog dosistempo (HDR) (14). LDR, <2 Gy/h, en HDR, >12 Gy/h, geeft aan welke dosering wordt gebruikt, uitgedrukt in het aantal Gray per uur (Gy/h) (7).

De hiervoor beschreven radionucliden hebben verschillende specifieke eigenschappen zoals: stralingsenergie, halveringstijd (HVT), soort straling en applicatievorm (12,16). Hierdoor uiten acute en late bijwerkingen zich op verschillende manieren in de OAR's (14,16). Bijwerkingen kunnen onderverdeeld worden in genito-urinaire (GU) bijwerkingen en gastro-intestinale (GI) bijwerkingen en daarnaast kan gekeken worden naar erectiefunctiestoornissen (17). Tevens kan de tumorcontrole, waaronder de biochemical recurrence (BCR, biochemische herhaling), verschillen per radionuclide (5,14,17). Bij patiënten behandeld met interstitiële brachytherapie heeft BCR een voorspellende waarde voor de progressie van de ziekte (20). De tumorcontrole en de GU en GI bijwerkingen spelen een rol in kwaliteit van leven voor patiënten na de behandeling. De behandelingkeuze wordt hierdoor beïnvloed door de kans op bijwerkingen en de kans op een recidief (21). Onduidelijk is welk radionuclide bij interstitiële brachytherapie voor de behandeling van lokale prostaatkanker de beste tumorcontrole geeft en zorgt voor de minste acute- en late bijwerkingen. Een overzicht met hierin een vergelijking van de verschillende radionucliden die in de praktijk worden toegepast, geeft inzicht in de beste behandelingswijze voor de patiënt, gekeken naar de gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven.

Dit resulteert in de onderzoeksvraag:

Welk radionuclide geeft bij de behandeling met interstitiële brachytherapie bij patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker de beste behandelingsuitkomst?

Teneinde een antwoord op deze onderzoeksvraag te formuleren zijn onderstaande deelvragen opgesteld.

- Welk radionuclide geeft de beste tumorcontrole, gekeken naar de biochemical recurrence en overall survival?
- Welk radionuclide geeft de minste acute- en late genito-urinaire bijwerkingen en de minste acute- en late gastro-intestinale bijwerkingen?

Methode

Voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag is een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. De artikelen voor het systematisch literatuuronderzoek zijn gezocht door gebruik te maken van de zoekmachine PubMed. PubMed biedt toegang tot biomedisch-wetenschappelijke literatuur van de laatste tientallen jaren (22). De literatuur in PubMed is afkomstig uit onder andere de databank MEDLINE, life science journals en online boeken (22).

Dataverzameling

Relevante literatuur is gezocht door zoektermen op te stellen. Deze zoektermen zijn voortgekomen uit aspecten van de onderzoeksvraag en deelvragen. De zoektermen en synoniemen van de zoektermen zijn weergegeven in tabel 1. Elke kolom in de tabel refereert naar een verschillend aspect uit de onderzoeksvraag.

Tabel 1. Zoektermen.

Behandeling	Prostaatkanker	Radio-nuclide	Uitkomstmaat	
			Tumorcontrole	Bijwerkingen
- Brachytherapy	- Prostatic cancer	- Ir-192	- Tumor control	- Quality of life
- Interstitial radiotherapy	- Prostate cancer	- (192) Ir	- Biochemical	- Quality-of-life
- Interstitial radiation therapy	- Prostate	- ¹⁹² Ir	recurrence	- Side effect
- Prostate brachytherapy	- Prostate disease	- Ir ¹⁹²	- Biochemical	- Side-effect
- Internal radiotherapy	- Prostate carcinoma	- Iridium 192	relapse	- Reaction to
- Internal radiation therapy	- Prostatic adenocarcinoma	- Iridium-192	- Biochemical	surrounding
- Curietherapy	- Prostate adenocarcinoma	- Iridium	control	tissue
- Sealed source radiotherapy			- PSA failure	- Toxicity
- Afterloading radiotherapy			- Prostate specific antigen failure	- Clinical outcome
			- Local recurrence	
			- Follow-up	
			- Follow up	
			- Outcome	
Onder toxicity wordt verstaan genito-urinaire bijwerkingen en gastro-intestinale bijwerkingen				

De zoektermen zijn met elkaar verbonden door AND of OR tussen de zoektermen te plaatsen (23). Tevens is gebruik gemaakt van de astrix (*), hierdoor is rekening gehouden met alternatieve spellingswijzen van een zoekterm. Haakjes zorgen voor afbakening van een aspect, waardoor meerdere zoektermen gecombineerd zijn tot één zoekstring. Op deze manier is de zoekstring tot stand gekomen.

De zoekstrings van de radionucliden Cs-131, Pd-103 en I-125 zijn allen op eenzelfde manier opgebouwd als Ir-192, beschreven in tabel 1, ingevoerd in PubMed. Een voorbeeld van een in PubMed ingevoerde zoekstring is:

(brachytherapy OR "interstitial radiotherapy" OR "interstitial radiation therapy" OR "prostate brachytherapy" OR "internal radiotherapy" OR "internal radiation therapy" OR curietherapy OR "sealed source radiotherapy" OR "afterloading radiotherapy") AND ("prostat* cancer" OR prostat* OR "prostat* disease" OR "prostat* carcinoma" OR "prostat* adenocarcinoma") AND (Ir-192 OR (192) Ir OR 192Ir OR Ir192 OR Iridium 192 OR Iridium-192 OR iridium) AND ("quality of life" OR "quality-of-life" OR side effect* OR side-effect* OR "reaction to surrounding tissue" OR toxicity OR "clinical outcome" OR "tumo* control" OR biochemical recurrence OR biochemical relapse OR biochemical control OR PSA failure OR "prostate specific antigen failure" OR "local recurrence" OR follow-up OR follow up OR outcome*)

Dataselectie

Na de dataverzameling is dataselectie toegepast. Dit is gedaan door middel van screening, waardoor alleen relevante artikelen zijn opgenomen in het literatuuronderzoek. De eerste screening is uitgevoerd op basis van de titel. De titel van het artikel is geanalyseerd, waarbij beoordeeld is of de titel aansluit op de onderzoeksvraag. Criteria die gehanteerd zijn: is het onderwerp prostaatkanker en is de behandelmethode interstitiële brachytherapie. Voldeed het artikel niet aan deze twee criteria dan is het artikel geëxcludeerd. Wanneer twijfel bestond of een artikel voldeed aan de genoemde criteria is het artikel geïncludeerd. Vervolgens zijn de op titel geïncludeerde artikelen gescreend op samenvatting. Met behulp van opgestelde inclusie- en exclusiecriteria is beoordeeld of het artikel relevant is voor het beantwoorden van de opgestelde onderzoeksvraag. Voldeed het artikel aan de criteria dan is het artikel in het geheel gelezen en nogmaals beoordeeld aan de hand van de inclusie- en exclusiecriteria. De artikelen die voldeden aan de criteria en antwoord gaven op bovengenoemde onderzoeksvraag zijn geïncludeerd in het literatuuronderzoek. Daarnaast zijn de geïncludeerde artikelen gescreend op aanwezigheid van dubbele artikelen. Als laatste is gebruik gemaakt van de sneeuwbalmethode. Deze methode houdt in dat de literatuurlijst van de geïncludeerde artikelen gescreend wordt op relevante artikelen (23). De screening is op eenzelfde manier uitgevoerd als de screening van de artikelen afkomstig uit PubMed.

Inclusie- en exclusiecriteria

De relevantie van de geïncludeerde artikelen is onder andere beoordeeld aan de hand van opgestelde inclusie- en exclusiecriteria.

Inclusiecriteria:

- Engelstalige artikelen
- Artikelen gepubliceerd na het jaartal 2009. Artikelen van de afgelopen zes jaar worden actueel beschouwd

- Artikelen met de onderzoekspopulatie: patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker. Patiënten met high risk prostaatkanker worden niet meegenomen. Interstitiële brachytherapie als monotherapie wordt niet aanbevolen als behandelingsmethode bij patiënten met high risk prostaatkanker door de European Association of Urology (EAU) (4)
- Artikelen met een beschreven follow-up periode, zodat acute- en late bijwerkingen gecategoriseerd kunnen worden
- Resultaten met betrekking tot tumorcontrole en GU en GI bijwerkingen

Exclusiecriteria:

- Systematic reviews
- Artikelen die niet full text beschikbaar zijn
- Artikelen waarbij het onderzoek is uitgevoerd in een Aziatisch land. In een Aziatische onderzoekspopulatie spelen andere milieu- en voedingsfactoren een rol, waardoor deze invloed kunnen hebben op de tumorcontrole (24). Hierdoor zijn de resultaten niet generaliseerbaar voor patiënten met een andere etniciteit
- Artikelen waarbij de onderzoekspopulatie een prostatectomie of uitwendige radiotherapie heeft gekregen voorafgaand of na interstitiële brachytherapie. Dit kan invloed hebben op de tumorcontrole en bijwerkingen (25-26)
- Artikelen waarbij patiënten uit de onderzoekspopulatie niet in 2004 of later zijn behandeld. Deze onderzoekspopulatie wordt niet als actueel beschouwd. Bijvoorbeeld een onderzoekspopulatie behandeld tussen 1995 en 2003 is niet meegenomen

Kwaliteitsbeoordeling

De artikelen zijn door de onderzoeker beoordeeld op methodologische kwaliteit voor een cohortstudie door middel van opgestelde kwaliteitseisen. De kwaliteitseisen zijn opgesteld met behulp van een standaard checklist met vooraf gedefinieerde criteria en zijn gebaseerd op het artikel van Borghouts et al. (27), Kuijpers et al. (28) en Scholten-Peeters et al. (29). In tabel 2 zijn de kwaliteitseisen weergegeven.

Tabel 2. Kwaliteitseisen voor de kwaliteitsbeoordeling.

Kwaliteitseis	Ja/Nee/?
1. Zijn de inclusie- en exclusiecriteria beschreven?	
2. Is de onderzoekspopulatie beschreven?	
3. Heeft de onderzoekspopulatie meer dan 50 patiënten?	
4. Is de follow-up periode beschreven?	
5. Is de drop-out/loss to follow-up minder dan 20%?	
6. Is de behandeling volledig beschreven en reproduceerbaar?	
7. Is het gebruikte radionuclide en de dosis per fractie benoemd?	
8. Zijn de belangrijkste bevindingen van de studie duidelijk beschreven voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag?	
9. Is de gebruikte analysemethode gepast?	

Het artikel krijgt één punt toegekend wanneer een kwaliteitseis met 'ja' is beantwoord. Is de kwaliteitseis met 'nee' beantwoord, krijgt het artikel geen punt toegekend. Het vraagteken '?' is gehanteerd als de kwaliteitseis niet beschreven is in het artikel. Het aantal punten per artikel is opgeteld en door gebruik te maken van een puntenschaal is de kwaliteit van het artikel bepaald. De gebruikte puntenschaal is: 0-2 punten slecht, 3-4 punten redelijk, 5-6 punten voldoende, 7-8 punten goed en 9 punten zeer goed.

Data-extractie tabel

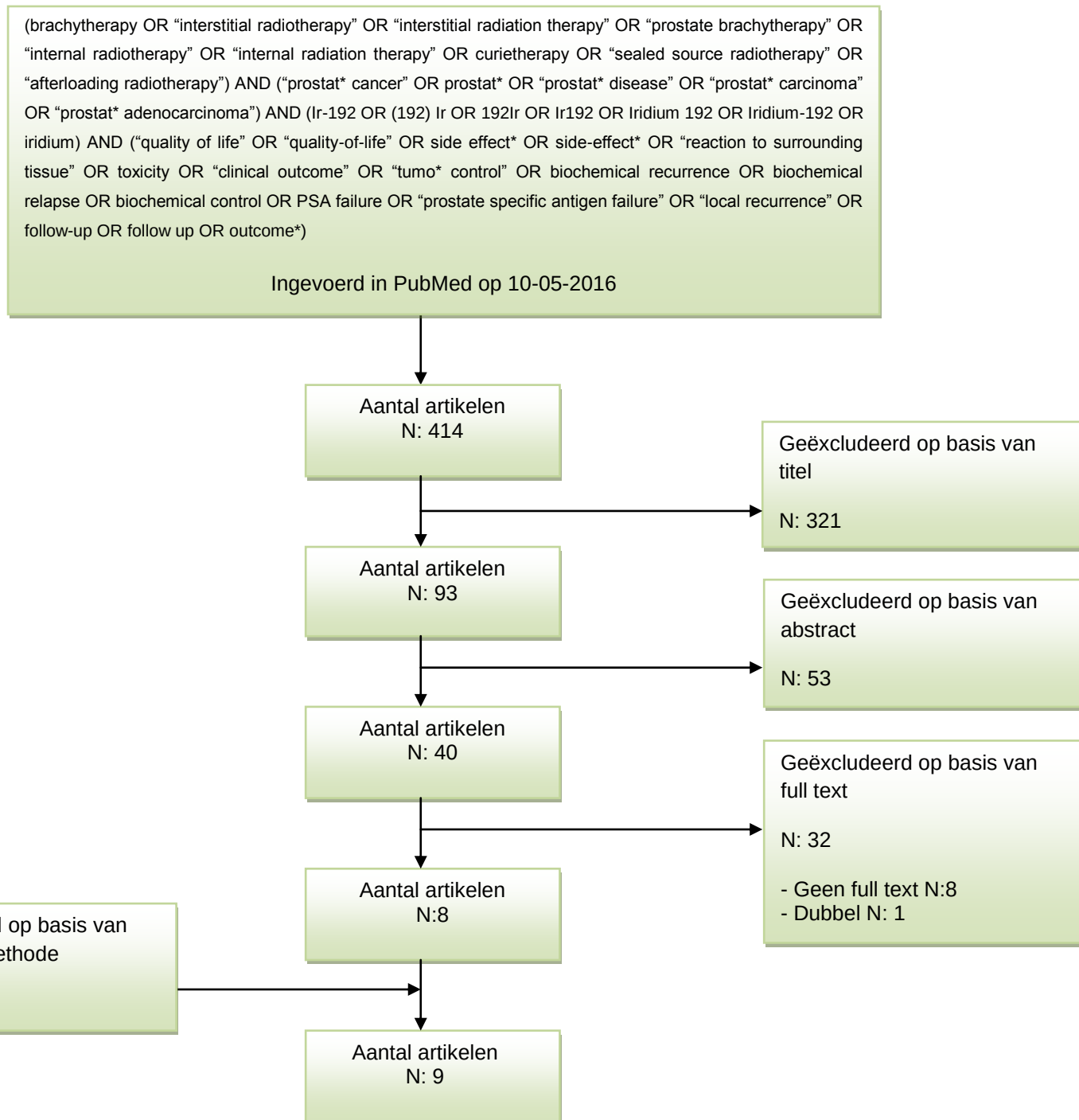
Relevante data uit de geïnccludeerde artikelen zijn verwerkt in een data-extractie tabel. Op deze wijze zijn de gevonden uitkomsten overzichtelijk weergegeven. In de tabel zijn de auteur, onderzoekspopulatie, het radionuclide, follow-up periode, uitkomstmaat, resultaten en kwaliteitsbeoordeling opgenomen. Onder het kopje 'resultaten' zijn de tumorcontrole en de bijwerkingen beschreven. De BCR wordt gedefinieerd volgens de Phoenix definition. De Phoenix definition beschrijft de kans op een recidief wanneer de PSA-waarde boven nadir +2 ng/ml is (19). Nadir is de laagste PSA-waarde na de behandeling met interstitiële brachytherapie (30). Bijwerkingen worden geëvalueerd volgens het Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) toxiciteit scorestelsel. De CTCAE is een geaccepteerde en gestandaardiseerde toxiciteit scorestelsel ontwikkeld door de National Cancer Institute (NCI) (31).

Best-evidence synthese

De best-evidence synthese (BES) is gebruikt om de mate van evidentie van de geïnccludeerde artikelen aan te tonen, waardoor conclusies geformuleerd zijn bij de resultaten (28,32). Rekening is gehouden met de hoeveelheid literatuur, samenhang van de beschikbare gegevens, samenstelling van de onderzoekspopulatie en de kwaliteitsbeoordeling (28). De BES is gebaseerd op de best-evidence tabel van het artikel van Van Tulder et al. (33) en Kuijpers et al. (28), welke zijn afgeleid van de Cochrane collaboration. Een overzicht van de BES is weergegeven in bijlage 1, tabel 1.

Resultaten

De vier opgestelde zoekstrings zijn ingevoerd op 10-05-2016 in PubMed. De zoekstrategie heeft 414 artikelen opgeleverd. Door middel van screening op titel, abstract en full text zijn acht artikelen geïnccludeerd. Met behulp van de sneeuwbalmethode is nog één artikel toegevoegd. In totaal bevat dit systematisch literatuuronderzoek negen artikelen. In figuur 1 is de dataselectie overzichtelijk weergegeven in een stroomschema.



Figuur 1. Stroomschema dataselectie.

De relevante resultaten voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag zijn verwerkt in een data-extractie tabel, zie tabel 3.

Tabel 3. Data-extractie tabel.

Auteur, jaartal (ref.)	Onderzoeks-populatie (gem. leeftijd)	Radio-nuclide	Follow-up periode	Uitkomstmaat	Resultaten		KB 1-9
					Tumorcontrole	Bijwerkingen GU/GI in %	
Benoit et al. 2014 (34)	N: 261 (58,8) L: 56% I: 44% (GS 3+4)	Cs-131	Gem. 4,7 jaar	Biochemical recurrence - Phoenix definition	BCR 5 jaar: 95,7% - L: 96%	-	7
Jacobs et al. 2010 (35)	N: 107 (66,1) L: 67% I: 32% H: 1%	Cs-131	Min. 6 maanden	GU bijwerkingen - EPIC survey	-	GU - Acute GU na 2-4 weken. - Na 6 maanden terug bij begin waarden alvorens BT	7
Demanes et al. 2011 (36)	N: 298 (63) L: - I: - H: 2%	Ir-192	Gem. 5,2 jaar	Biochemical Recurrence - Phoenix definition Overall survival GU en GI bijwerkingen - CTCAE versie 3.0	BCR 5 jaar: 97% OS 5 jaar: 95%	GU laat <u>G</u> 2: 4,8 3: 1 4: 0 GI laat <u>G</u> 2-3: <1	7

Ghadjar et al. 2014 (19)	N: 36 (63) L: 78% I: 22%	Ir-192	Gem. 6,9 jaar	Biochemical recurrence - Phoenix definition Overall survival GU en GI bijwerkingen - CTCAE versie 3.0	BCR 5 jaar: 97% OS: 94%	GU / GI laat <u>G</u> 0: 64 / 97,3 1: 19,4 / 2,7 2: 12,2 / 0 3: 4,4 / 0		8
Shah et al. 2012 (37)	N: 252 (63,3) T1: 72% T2: 28%	Ir-192	Gem. 4,8 jaar	Biochemical recurrence - Phoenix definition Overall survival	BCR 5 jaar: 87,4% - L: 90,5% - I: 75,2% OS 5 jaar: 98%	-		6
	N: 207 (65,8) T1: 36% T2: 64%	Pd-103	Gem. 6 jaar	Biochemical recurrence - Phoenix definition Overall survival	BCR 5 jaar: 86,9% - L: 86,6% - I: 89,4% OS 5 jaar: 89,5%	-		
Martinez et al. 2010 (31)	N: 206 (66) L: 95% I: 4% H: 2%	Pd-103	Gem. 5,6 jaar	Biochemical recurrence - Phoenix definition GU en GI bijwerkingen - CTCAE versie 3.0	BCR 5 jaar: 89%	GU/GI acuut <u>G</u> 1: 33,6 / 9,3 2: 12,1 / 1 3: 3,5 / 0,2 4: 0,2 / -	GU/GI laat <u>G</u> 1: 14,7 / 5,5 2: 3,5 / 0,3 3: 1,4 / 0,7	6
Pham et al. 2016 (38)	N: 1807 (66) L: 59% I: 41%	I-125	Gem. 4,6 jaar	Biochemical recurrence - Phoenix definition GU en GI bijwerkingen - CTCAE versie 4.0	BCR 5 jaar: 92,9% BCR 10 jaar: 81,5%	GU/GI laat <u>G</u> 5 jaar 3-4: 3,2 / 0,7 8 jaar 3-4: 5,1 / - 10 jaar 3-4: 6,2 / - 5: 0		7

Martinez et al. 2015 (39)	N: 700 (64,7) L: 95% I: 5%	I-125	Gem. 5,3 jaar	Biochemical recurrence - Phoenix definition GU en GI bijwerkingen - CTCAE	BCR 5 jaar: 95% BCR 10 jaar: 85%	GU/GI acuut <u>G</u> 0: 34,1 / 88,9 1: 36,2 / 7,4 2: 22,6 / 2,3 3: 6,8 / 1,4 4: 0,3 / 0 5: 0 / 0	GU/GI laat <u>G</u> 0: 72 / 94,6 1: 17,9 / 2,8 2: 6,7 / 1,0 3: 3,3 / 1,6 4: 0 / 0 5: 0,1 / 0	9
Bolla et al. 2014 (40)	N: 200 (66,9) L: 84% I: 16%	I-125	Gem. 5,8 jaar	GU en GI bijwerkingen - CTCAE versie 2.0 Biochemical recurrence - Phoenix definition Overall survival	BCR 5 jaar: 95,6% BCR 10 jaar: 89,7% - L: 89,2% - I: 91,6% OS 5 jaar: 96,4% OS 10 jaar: 89,7%	GU/GI acuut <u>G</u> 0: 84,6 / 96,8 1: 10,4 / 2,6 2: 4,1 / 0,5 3: 0,8 / 0 4: 0 / 0	GU/GI laat <u>G</u> 0: 77,5 / 94 1: 14 / 4 2: 7 / 1 3: 1,5 / 1 4: 0 / 0	8
Ref: referentie, GU: genito-urinaire bijwerkingen, GI: gastro-intestinale bijwerkingen, KB: kwaliteitsbeoordeling, N: aantal patiënten, L: low risk, I: Intermediate risk, H: high risk, BCR: biochemical recurrence, OS: overall survival, BT: brachytherapie, G: grade, G0: afwezig, G1: mild, G2: matig, G3: ernstig, G4: levensbedreigend, G5: resulterend in overlijden, CTCAE: common terminology criteria for adverse events, EPIC: european pain in cancer								

Twee artikelen beschrijven resultaten van het radionuclide Cs-131 (34-35), drie artikelen beschrijven Ir-192 (19,36-37), twee artikelen beschrijven Pd-103 (31,37) en drie artikelen beschrijven resultaten van het radionuclide I-125 (38-40). Het artikel van Shah et al. (37) beschrijft resultaten voor de radionucliden Ir-192 en Pd-103, resultaten van beide radionucliden zijn meegenomen in het literatuuronderzoek. Bij het artikel van Martinez et al. (31) zijn enkel de resultaten van het radionuclide Pd-103 meegenomen en bij het artikel van Pham et al. (38) zijn enkel de resultaten van patiënten met een prostaat ≤ 60 cc meegenomen voor I-125. De artikelen geven onvoldoende resultaten om de acute GU en GI bijwerkingen te vergelijken tussen de radionucliden, hierdoor zijn alleen de late GU en GI bijwerkingen vergeleken.

Methodologische kwaliteit

De geïncludeerde artikelen zijn beoordeeld op methodologische kwaliteit met behulp van de opgestelde kwaliteitseisen. Één artikel is beoordeeld als zeer goed (39, I-125), zes artikelen zijn beoordeeld als goed (19,34-36,38,40) en twee artikelen zijn beoordeeld als voldoende (31,37). In bijlage 2, tabel 2 is de kwaliteitsbeoordeling weergegeven.

Onderzoekspopulatie

Patiënten in de onderzoekspopulatie zijn gediagnosticeerd met low risk of intermediate risk prostaatkanker en zijn behandeld met interstitiële brachytherapie in de periode tussen 1992 en 2012. In het artikel van Jacobs et al. (35, Cs-131), Demanes et al. (36, Ir-192) en Martinez et al. (31, Pd-103) is een percentage variërend van 1% tot 2% van de onderzoekspopulatie gediagnosticeerd met high risk prostaatkanker. Daarnaast krijgt in zeven van de negen artikelen een deel van de patiënten in de onderzoekspopulatie hormonale therapie voor het verkleinen van de prostaat, voorafgaand, tijdens en/of na de behandeling met interstitiële brachytherapie (19,31,34,35,37,39,40).

Radionucliden

De radionucliden Cs-131, Ir-192, Pd-103 en I-125 hebben allen verschillende fysische eigenschappen en dosimetrische parameters. In bijlage 3, tabel 3 zijn deze fysische eigenschappen en dosimetrische parameters inzichtelijk gemaakt. De keuze van het radionuclide, welke wordt toegepast bij interstitiële brachytherapie voor de behandeling van prostaatkanker, is onder andere afhankelijk van de energie en HVT van het radionuclide. Deze twee kenmerken hebben invloed op de dieptewerking van het radionuclide (15). In de volgende alinea's worden deze kenmerken nader toegelicht.

Fysische eigenschappen

Het radionuclide Ir-192 heeft een energie van 0,397 mega-elektronvolt (MeV) en een HVT van 73,8 dagen. Hierdoor is Ir-192 geschikt voor HDR brachytherapie als tijdelijke applicatie, met een afterloading systeem (12). De artikelen waar Ir-192 is toegepast als radionuclide, beschrijven HDR brachytherapie met een afterloading systeem, waarbij gemiddeld 15 tubes zijn ingebracht in het doelgebied (19,36). Onder begeleiding van echografie of CT zijn de tubes in het doelgebied geplaatst

(19,36-37). Door de hoge energie kan gebruik worden gemaakt van een bron met een kleine afmetingen (12).

De radionucliden Cs-131, Pd-103 en I-125 hebben een lagere energie en zijn in de artikelen gebruikt als permanente LDR applicatie in de vorm van seeds (12). De energie van de radionucliden Cs-131 en I-125 is nagenoeg gelijk 0,030 MeV en 0,028 MeV. Het bereik van deze radionucliden is groot, waardoor de kans op cold spots in het doelgebied klein is (14). Het radionuclide Pd-103 heeft een lagere energie 0,020 MeV. Door de lage energie is de kans op onderdosering in het doelgebied groter in vergelijking met Cs-131 en I-125 (14). De HVT van de radionucliden Cs-131 en I-125 zijn 9,69 en 59,6 dagen. Het radionuclide Pd-103 heeft een HVT van 17 dagen. Radionucliden met een korte HVT geven de stralendosis met een hoger dosistempo af. Radionucliden met een lange HVT geven de stralendosis geleidelijk af in een lager dosistempo (41-42). Bij LDR brachytherapie zijn in de artikelen gemiddeld 80 seeds geplaatst in het doelgebied, afhankelijk van de grootte van het doelgebied (38-39). Onder begeleiding van echografie of CT zijn de seeds in het doelgebied geplaatst (31,34-35,37-40).

Dosimetrische parameters

De dosimetrische parameters zijn in de artikelen uitgedrukt met behulp van de D90 (de bestralingsdosis afgegeven aan 90% van het doelgebied) en de V100 (het volume van het doelgebied dat 100% van de voorgeschreven dosis ontvangt). Beschreven is een D90 van >100% en <115% en een V100 van >90% voor de radionucliden Cs-131, Ir-192, Pd-103 en I-125 (19,31,34-36,38-40). Deze waarden zijn conform de richtlijnen opgesteld door de European Society for Radiotherapy & Oncology (ESTRO, 43). Tevens zijn het aantal gegeven Gy in het doelgebied en OAR's conform de ESTRO richtlijnen. Voor de radionucliden Cs-131, Pd-103 en I-125 zijn geen aanzienlijke verschillen in aantal gegeven Gy aanwezig tussen de artikelen. Bij Ir-192 wordt een totaaldosis van 38 Gy gegeven in vier fracties van 9,5 Gy met een tijdsinterval van 6 uur. Enkel in het artikel van Demanes et al. (36) ontvangt een deel van de patiënten in de onderzoekspopulatie een totaaldosis van 42 Gy gegeven in zes fracties. Drie fracties worden gegeven in de eerste week met een tijdsinterval van 6 uur en 3 fracties in de tweede week met eenzelfde tijdsinterval.

Tumorcontrole

De BCR is in acht artikelen beschreven met behulp van de Phoenix definition (19,31,34,36-40). In tabel 4 zijn de 5-jaars BCR weergegeven van de radionucliden Cs-131, Ir-192, Pd-103 en I-125. Het radionuclide Cs-131 laat een BCR zien van 95,7%. De BCR van Ir-192 ligt tussen 87,4% - 97%. Het radionuclide Pd-103 geeft een BCR van 86,9% en 98% en bij I-125 liggen de BCR percentages tussen 92,9% - 95,6%. Wanneer de BCR van de radionucliden onderling worden vergeleken beschrijven de artikelen voor Cs-131 en I-125 vergelijkbare percentages. De BCR beschreven voor Ir-192 is overeenkomstig met de percentages van de radionucliden Cs-131 en I-125, enkel het artikel van Shah et al. (37) beschrijft voor Ir-192 een lager percentage (87,4%). Het radionuclide Pd-103 geeft gemiddeld het laagste BCR percentage van 88%.

Tabel 4. De 5-jaars biochemical recurrence van de radionucliden Cs-131, Ir-192, Pd-103 en I-125.

Cs-131	Ir-192	Pd-103	I-125
95,7% ³¹	95% ³³	86,9% ³⁴	92,9% ³⁶
	97% ¹⁹	89% ³⁵	95% ³⁷
	87,4% ³⁴		95,6% ³⁸

De overall survival (OS) is in vier artikelen beschreven (19,36-37,40). Tabel 5 geeft de OS weer voor de radionucliden Ir-192, Pd-103 en I-125. Het radionuclide Pd-103 geeft de laagste OS van 89.5%. I-125 geeft een OS van 96,4%. Het radionuclide Ir-192 geeft de hoogste OS van 98%, met een spreiding van 94% - 98%. Het artikel van Ghadjar et al. (19) geeft voor Ir-192 een OS van 94% voor de gehele follow-up periode van 6,9 jaar. Wanneer de OS tussen de radionucliden wordt vergeleken geven Ir-192 en I-125 vergelijkbare percentages. Pd-103 geeft het laagste percentage in vergelijking met Ir-192 en I-125. Van het radionuclide Cs-131 zijn geen gegevens bekend.

Tabel 5. De overall survival van de radionucliden Ir-192, Pd-103 en I-125.

Ir-192	Pd-103	I-125
95% ³³	89,5% ³⁴	96,4% ³⁸
94% ¹⁹		
98% ³⁴		

Wanneer de gegevens van de BCR en OS gecombineerd worden geeft Pd-103 de laagste tumorcontrole. De radionucliden Ir-192 en I-125 geven een vergelijkbare tumorcontrole, wanneer het gemiddelde wordt berekend (94,4% en 95%). Het radionuclide Cs-131 beschrijft enkel de BCR (95,7%), welke vergelijkbaar is met Ir-192 en I-125.

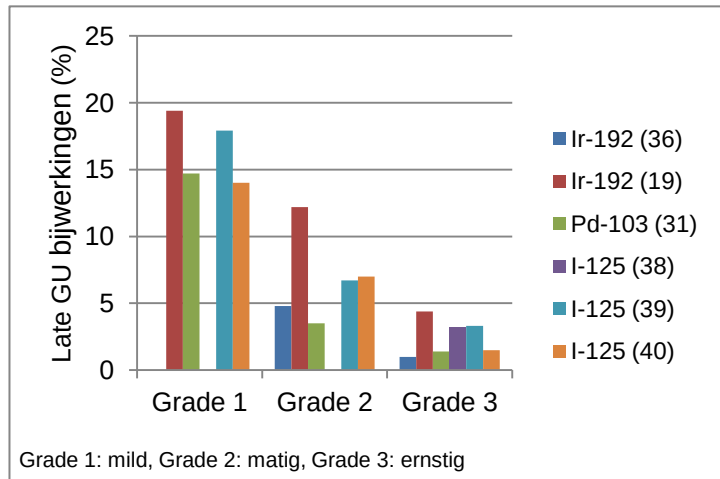
Late GU en GI bijwerkingen

De late GU en GI bijwerkingen zijn beschreven in zes artikelen met behulp van de CTCAE versie 2.0, 3.0 of 4.0 (19,31,36,38–40). Bijwerkingen worden volgens de CTCAE onderverdeeld in graden (G): G0: afwezig, G1: mild, G2: matig, G3: ernstig, G4: levensbedreigend en G5: resulterend in overlijden (44–46). Late bijwerkingen zijn door Martinez et al. (31), Pham et al. (38), Martinez et al. (39) en Bolla et al. (40) gedefinieerd als bijwerkingen na 6 maanden. Ghadjar et al. (19) definieert voor Ir-192 bijwerkingen die optreden na 3 maanden als late bijwerkingen. In het artikel van Demanes et al. (36) is voor het radionuclide Ir-192 geen periode beschreven waarna late bijwerkingen optreden.

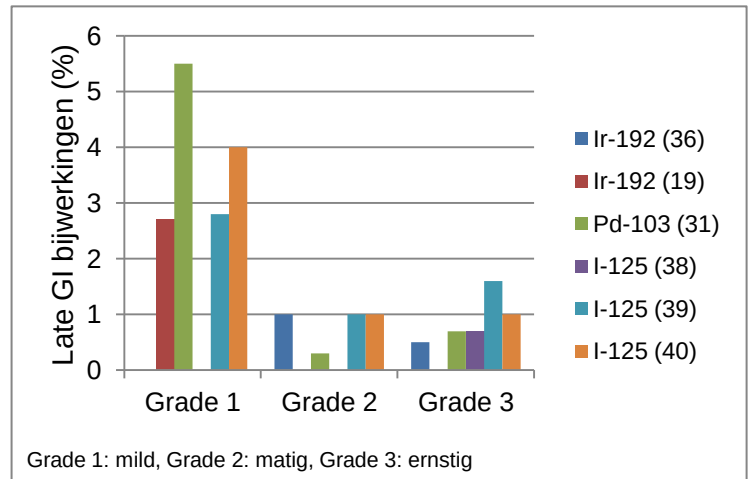
Late GU bijwerkingen zijn door Demanes et al. (36, Ir-192) beschreven als dysurie, incontinentie, vasthouden van urine en frequentie/urgentie. In het artikel van Ghadjar et al. (19, Ir-192) is de bijwerking hematurie hieraan toegevoegd. Martinez et al. (31, Pd-103) voegt bij de GU bijwerkingen hematurie en vernauwing toe. Late GU bijwerkingen hebben bij Bolla et al. (40, I-125) alleen betrekking op het urinaire systeem. Late GI bijwerkingen zijn beschreven als diarree, rectale pijn en rectale bloedingen. Deze indeling is toegepast bij Ghadjar et al. (19, Ir-192) en Martinez et al. (31, Pd-103). Bij de resultaten van Demanes et al. (36, Ir-192) is geen onderverdeling in GI bijwerkingen

beschreven. Het artikel van Pham et al. (38, I-125) en Martinez et al. (39, I-125) beschrijven niet welke bijwerkingen worden verstaan onder GU en GI bijwerkingen.

In figuur 2 en 3 zijn de late GU en GI bijwerkingen van de radionucliden Ir-192, Pd-103 of I-125 overzichtelijk weergegeven in een staafdiagram. Het percentage representeert de patiënten die G1, G2 of G3 bijwerkingen hebben ervaren na de behandeling. De percentages GU en GI bijwerkingen zijn bij G4 en G5 niet hoger dan 0,3% en hierdoor niet opgenomen in het diagram. Voor een volledig overzicht, wordt verwezen naar de data-extractie tabel, tabel 3.



Figuur 2. Genito-urinaire (GU) bijwerkingen, Grade 1, Grade 2 en Grade 3 voor Ir-192, Pd-103 en I-125.



Figuur 3. Gastro-intestinale (GI) bijwerkingen, Grade 1, Grade 2 en Grade 3 voor Ir-192, Pd-103 en I-125.

In figuur 2 is af te lezen dat Ir-192 (19) bij G1 GU bijwerkingen het hoogste percentage bijwerkingen geeft (19,4%), gevolgd door I-125 (17,9%)(39). De G1 GU bijwerkingen van alle radionucliden laten een spreiding zien van 14% - 19,4%. Wanneer gekeken wordt naar G2 GU bijwerkingen geeft Ir-192 het hoogste percentage (12,2%)(19). De overige G2 percentages met betrekking tot de GU bijwerkingen liggen tussen de 3,5% en 7%. De percentages voor de G3 GU bijwerkingen van alle radionucliden tonen een spreiding van 1% - 4,4%. In het geheel gezien ervaren patiënten die het radionuclide Pd-103 als behandeling hebben gekregen de minste late GU bijwerkingen (31). Gevolgd door het artikel van Bolla et al. (40) voor I-125. Het artikel van Ghadjar et al. (19) beschrijft voor Ir-192 de meeste GU bijwerkingen.

Late GI bijwerkingen, figuur 3, zijn minder ervaren door patiënten in vergelijking met de GU bijwerkingen. Pd-103 geeft het hoogste percentage G1 GI bijwerkingen (5,5%), gevolgd door het artikel van Bolla et al. (40) voor I-125 (4%). De G1 GI bijwerkingen laten een spreiding zien van 2,7% - 5,5%. Bij de GI bijwerkingen G2 en G3 tonen de radionucliden percentages tussen de 0% en 1,5%, waarbij het artikel van Martinez et al. (39) voor I-125 het hoogste percentage toont. In het geheel gekeken naar de GI bijwerkingen geven de artikelen met betrekking tot het radionuclide Ir-192 de minste GI bijwerkingen. De radionucliden Pd-103 en I-125 geven vergelijkbare resultaten.

Jacobs et al. (35) beschrijft voor Cs-131 acute GU bijwerkingen met behulp van de European Pain in Cancer (EPIC) survey. Deze survey is ingevuld voorafgaand aan de behandeling, 2 weken na de behandeling en 1, 3 en 6 maand(en) na de behandeling, waarbij enkel is gekeken naar acute GU bijwerkingen. Beschreven wordt dat de bijwerkingen het meest ervaren worden 2 tot 4 weken na de behandeling. Na 6 maanden worden de bijwerkingen ervaren op hetzelfde niveau als voor de behandeling (35).

Best-evidence synthese

Om de mate van evidentie van de gevonden artikelen aan te tonen en hieruit conclusies te formuleren is gekeken naar de BES, bijlage I, tabel 1. Rekening is gehouden met de hoeveelheid literatuur, samenhang van de beschikbare gegevens, samenstelling van de onderzoekspopulatie en de kwaliteitsbeoordeling.

Voor het radionuclide Cs-131 is een beperkte evidentie gevonden gekeken naar de BCR. Het artikel van Benoit et al. (34) is beoordeeld met een goede kwaliteit en heeft een onderzoekspopulatie van ≥ 50 patiënten. Dit artikel staat op zichzelf, hierdoor kan de samenhang tussen de BCR niet worden bepaald. Voor het radionuclide Ir-192 is een redelijke evidentie gevonden, met betrekking tot de BCR en de GU en GI bijwerkingen. Van de drie artikelen over Ir-192 zijn twee beoordeeld met een goede kwaliteit en één artikel met een voldoende kwaliteit (19,36-37). Het artikel van Ghadjar et al. (19) en het artikel van Shah et al. (37) laten een afwijkend percentage zien, waardoor de samenhang tussen de artikelen mindere sterk is. Bij Ir-192 is een sterke evidentie gevonden voor de resultaten van OS, door de sterke samenhang in de resultaten (19,36-37). Bij het radionuclide Pd-103 is voor de BCR en OS als de GU en GI bijwerkingen één artikel opgenomen in het onderzoek. De samenhang tussen resultaten van Pd-103 kan niet worden bepaald (31,37). De kwaliteit van de artikelen met betrekking tot Pd-103 zijn beoordeeld met een voldoende, waardoor de gevonden evidentie beperkt is. Voor het radionuclide I-125 is een sterke evidentie gevonden. Van de drie artikelen zijn twee beoordeeld met een goede kwaliteit en één artikel met een zeer goede kwaliteit (38–40). De samenhang tussen de resultaten van de artikelen is groot voor de BCR en OS en de GU en GI bijwerkingen.

Discussie

Onderzocht is welk radionuclide de beste behandelingsuitkomst geeft bij patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker behandeld met interstitiële brachytherapie. De radionucliden Cs-131, Ir-192, Pd-103 en I-125 zijn vergeleken op tumorcontrole (BCR en OS) en late GU en GI bijwerkingen. In het literatuuronderzoek zijn negen artikelen meegenomen.

Uit de onderzoeksresultaten komt naar voren dat het radionuclide I-125 de beste behandelingsuitkomst geeft bij patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker behandeld met interstitiële brachytherapie. De resultaten van dit onderzoek beschrijven voor I-125 gemiddeld genomen de beste tumorcontrole, gevolgd door Ir-192 (95% en 95,4%). Het radionuclide Pd-103 geeft de laagste tumorcontrole van 88,5%. Het radionuclide Cs-131 geeft enkel de BCR weer, dit percentage is vergelijkbaar met Ir-192 en I-125. De radionucliden Ir-192, Pd-103 en I-125 zijn tevens vergeleken op late GU en GI bijwerkingen. Naar voren komt dat het radionuclide Pd-103 de minste GU bijwerkingen geeft, gevolgd door I-125 en Ir-192. De percentages tussen de radionucliden aangaande de G1 GI bijwerkingen geven verschillende resultaten met een spreiding van 2,7% - 5,5%. Ir-192 geeft de minste G1 GU bijwerkingen en Pd-103 beschrijft de meeste G1 GU bijwerkingen. Voor de G2 en G3 GI bijwerkingen zijn percentages beschreven tussen 0% en 1,5%.

Interstitiële brachytherapie is een van de behandelmethoden voor low risk en intermediate risk prostaatkanker en wordt aanbevolen door de ESTRO (40). In Nederland wordt geen behandeling aanbevolen tussen de behandelmethoden prostatectomie, uitwendige radiotherapie of interstitiële brachytherapie voor patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker (21). De literatuur beschrijft dat interstitiële brachytherapie vergelijkbare resultaten geeft, met betrekking tot de tumorcontrole en bijwerkingen, wanneer deze vergeleken worden met de behandelmethoden prostatectomie en uitwendige radiotherapie (21,25,37,39,47).

Het radionuclide I-125 geeft gemiddeld de beste tumorcontrole, gevolgd door Ir-192. De BCR en OS van het radionuclide I-125 geven de hoogste percentages. Gesteld kan worden dat met behulp van het radionuclide I-125 patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker adequaat worden behandeld. Een mogelijke verklaring hiervoor is het grote bereik en de lange HVT van I-125, waardoor de totaaldosis van het radionuclide hoog is en de kans op cold spots in het doelgebied klein is (14). In het artikel van Kittel et al. (48) wordt voor I-125 vergelijkbare BCR en OS percentages gegeven, dit bevestigt de uitkomst van dit onderzoeksresultaat voor I-125. De resultaten van dit onderzoek beschrijven voor het radionuclide Ir-192 een vergelijkbare tumorcontrole met I-125. De OS tussen Ir-192 en I-125 zijn vergelijkbaar, echter de BCR beschreven in het artikel van Shah et al. (37) wijkt af. De beschreven BCR in het artikel van Shah et al. (37) voor Ir-192 is 87,4%. Een verklaring hiervoor is dat de BCR voor intermediate risk patiënten laag is (75,2%), mogelijk door een afwijkende dosisverdeling (37). Het radionuclide Pd-103 geeft de laagste tumorcontrole vergeleken met Ir-192 en I-125. De beschreven BCR en OS zijn beide het laagst voor Pd-103. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de energie van het radionuclide lager is, waardoor het bereik minder groot is en de kans op cold

spots in het doelgebied groter is (14). De dosimetrische parameters zijn voor Pd-103 niet in zijn geheel beschreven, waardoor bewijs hiervoor ontbreekt (31,37).

Opgemerkt moet worden dat de late GU en GI bijwerkingen lastig te vergelijken zijn door de variatie aan bijwerkingen die worden gekoppeld aan de GU en GI bijwerkingen. Het artikel van Martinez et al. (31) beschrijft voor Pd-103 de meeste variëteit in GU bijwerkingen en de standaard GI bijwerkingen. De onderzoeksresultaten beschrijven voor dit radionuclide van Pd-103 procentueel de minste late GU bijwerkingen, gevolgd door I-125. Een mogelijke verklaring hiervoor is de lage energie van het radionuclide Pd-103 en het verval door middel van electron capture en gammastraling, waardoor de dosis buiten het doelgebied beperkt blijft (14). Het artikel van Ghadjar et al. (19) beschrijft voor Ir-192 het hoogste percentage GU bijwerkingen voor G1, G2 en G3. Een verklaring hiervoor is dat de definitie van late bijwerkingen gedefinieerd is na 3 maanden in tegenstelling tot 6 maanden bij de overige artikelen. Gekeken naar de GI bijwerkingen geeft Ir-192 de minste bijwerkingen, gevolgd door I-125. De literatuur beschrijft voor Ir-192 en I-125 vergelijkbare percentages GU en GI bijwerkingen met het radionuclide Pd-103 van dit onderzoek (17,48). Dit geeft aan dat onderscheid tussen de radionucliden gemaakt moet worden door specifieke GU en GI bijwerkingen tussen de radionucliden te vergelijken, zoals dysurie, incontinentie of rectale pijn. Bepaalde specifieke GU en GI bijwerkingen zullen de kwaliteit van leven meer beïnvloeden.

Het radionuclide Cs-131 kan enkel op BCR vergeleken worden met Ir-192, Pd-103 en I-125. Een uitspraak over de late GU en GI bijwerkingen en de OS kan voor Cs-131 niet gedaan worden. Opgemerkt moet worden dat Cs-131 sinds 2004 klinisch toegepast wordt in een brachytherapie-omgeving, hierdoor is naar dit radionuclide beperkt onderzoek verricht (34). In de gevonden literatuur wordt beschreven dat patiënten behandeld met Cs-131 een kortere periode bijwerkingen ervaren, waardoor de late bijwerkingen in vergelijking met Ir-192, Pd-103 en I-125 van mindere mate zullen zijn (34-35). Het onderzoek van Bakhshabadi et al. (14) beschrijft dat Cs-131 meer bijwerkingen zal geven aan de OAR's door het hoge dosistempo ook buiten het doelgebied.

De mate van evidentie is niet voor elk radionuclide even sterk. Het radionuclide I-125 geeft een sterke evidentie, terwijl bij Pd-103 voor de tumorcontrole en bijwerkingen maar één artikel beschikbaar is en mede hierdoor de evidentie beperkt is. Ir-192 geeft een minder sterke samenhang tussen de resultaten wat onder andere zorgt voor een redelijke evidentie. Het radionuclide Cs-131 beschrijft onvoldoende resultaten om een vergelijking te kunnen maken. Een uitspraak over welk van deze radionucliden de beste behandelingsuitkomst is hierdoor onvolledig en niet geheel betrouwbaar.

Volgens de onderzoeksresultaten van dit onderzoek geeft I-125 de beste behandelingsuitkomst. Het radionuclide Ir-192 geeft na I-125 de beste behandelingsuitkomst. De verschillen in tumorcontrole en GU- en GI bijwerkingen tussen Ir-192 en I-125 zijn minimaal. Verscheidene artikelen suggereren dat HDR interstitiële brachytherapie een betere behandelingsuitkomst geeft in vergelijking met LDR interstitiële brachytherapie met I-125 bij patiënten met prostaatkanker (10,36). De behandelingsmethode

LDR brachytherapie zou tekortkomingen laten zien; waaronder de stralingsbescherming, verplaatsing van seeds in het doelgebied en de gegeven stralendosis kan verschillen met de geplande stralendosis (10,36). Bij HDR brachytherapie wordt aan het vooraf gedefinieerde doelgebied een hoge dosis in fracties aan de patiënt toegediend, waardoor de OAR's gespaard blijven (10,17). Onderzoek heeft aangetoond dat prostaatkanker sensitiever is voor een hoge stralendosis per fractie (10,17,49). In de praktijk wordt I-125 veelvuldig toegepast voor de behandeling van low risk en intermediate risk prostaatkanker in vergelijking met het afterloading systeem dat bij Ir-192 wordt gebruikt (50). Ir-192 wordt sinds 5 jaar in de praktijk toegepast en beschrijft een complexe techniek, hierdoor is een voorkeur voor I-125 mogelijk, ondanks de tekortkomingen (43).

Dit literatuuronderzoek kent een aantal sterke punten en beperkingen. Een sterk punt van dit onderzoek is dat de patiënten in de onderzoekspopulatie gediagnosticeerd zijn met low risk of intermediate risk prostaatkanker. Interstitiële brachytherapie wordt voornamelijk toegepast bij patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker met een prostaatvolume van minder dan 60 cc (4,7,9-10). De onderzoeksresultaten van dit onderzoek representeert deze onderzoekspopulatie. Een ander sterk punt van dit onderzoek is dat de patiënten in de onderzoekspopulatie geen prostatectomie of uitwendige radiotherapie hebben ontvangen voorafgaand of na interstitiële brachytherapie. De BCR, OS en de GU en GI bijwerkingen zijn hierdoor niet beïnvloed, waardoor dit onderzoek specifiek is voor de behandelmethode interstitiële brachytherapie (25-26). Eveneens een sterk punt binnen dit onderzoek is dat eenzelfde analysemethoden zijn gehanteerd voor de BCR en GU en GI bijwerkingen. Voor de BCR is de Phoenix definition en voor de GU en GI bijwerkingen is de CTCAE gebruikt, welke een geaccepteerde en gestandaardiseerde analysemethode is (31). Hierdoor kan de vergelijking tussen de radionucliden, gekeken naar de BCR en bijwerkingen, op degelijke wijze worden gemaakt.

Een beperking van dit literatuuronderzoek is dat een deel van de patiënten in de onderzoekspopulatie hormonale therapie toegediend hebben gekregen voorafgaand, tijdens en/of na interstitiële brachytherapie. Het effect van hormonale therapie wordt niet beschreven in geïnccludeerde artikelen. Uit de literatuur blijkt dat hormonale therapie een hogere BCR geeft bij patiënten met low risk prostaatkanker, maar een lagere BCR geeft bij patiënten met intermediate risk prostaatkanker (47). Dit zorgt voor een beperking van de betrouwbaarheid van dit onderzoek. Een andere beperking is dat de GU en GI bijwerkingen niet op dezelfde wijze zijn beschreven. Onder GU en GI bijwerkingen zijn in de artikelen verschillende bijwerkingen beschreven, hierdoor kunnen de percentages in dit onderzoek afwijken. Tevens zijn voor de radionucliden niet alle graden (G1, G2, G3 en G4) weergegeven voor de GU en GI bijwerkingen, waardoor sommige vergelijkingen niet mogelijk zijn. Eveneens een beperking binnen dit literatuuronderzoek is dat het aantal beschikbare artikelen klein is, voornamelijk artikelen over de radionucliden Pd-103 en Cs-131. Een mogelijke verklaring zijn de specifieke inclusie- en exclusiecriteria. Daarnaast zijn acht artikelen niet in full text beschikbaar en is gebruik gemaakt van één zoekmachine, waardoor relevante resultaten gemist kunnen zijn.

Een aanbeveling voor vervolgonderzoek is een gerandomiseerd prospectief onderzoek waarin de radionucliden Cs-131, Ir-192, Pd-103 en I-125 met elkaar vergeleken worden aangaande de tumorcontrole en acute en late GU en GI bijwerkingen. Een vereiste is dat de analysemethoden die worden gehanteerd overeenkomen en dat de acute en late GU en GI bijwerkingen eenduidig gedefinieerd zijn. In dit geval kunnen specifieke bijwerkingen tussen de verschillende radionucliden worden vergeleken. Door het uitvoeren van dergelijk onderzoek kan een duidelijk en betrouwbaar beeld worden verkregen tussen de radionucliden met betrekking tot de tumorcontrole en bijwerkingen bij de behandeling van patiënten met low risk en intermediate risk prostaatkanker.

Het radionuclide I-125 geeft de beste behandelingsuitkomst en aanbevolen wordt I-125 in de praktijk toe te passen. Het radionuclide Ir-192 geeft na I-125 de beste behandelingsuitkomst. Een aanbeveling voor radiotherapieafdelingen die meerdere vormen van brachytherapie gebruiken, is onderzoek te doen naar welk radionuclide, Ir-192 of I-125, voor meerdere patiëntengroepen (waaronder: borstkanker en blaaskanker) kan worden toegepast. Hierdoor kan een vergelijking van de radionucliden worden gemaakt op basis van de effectiviteit van de techniek, behandelingsuitkomst en financiële aspecten.

Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat I-125 de beste behandelingsuitkomst geeft wanneer de radionucliden Ir-192, Pd-103 en I-125 vergeleken worden aangaande late GU en GI bijwerkingen en de tumorcontrole. Het radionuclide I-125 geeft gemiddeld genomen de beste tumorcontrole, gevolgd door Ir-192. Het radionuclide Pd-103 geeft de minste late GU bijwerkingen, echter is de tumorcontrole het laagst. Het radionuclide Ir-192 geeft de minste GI bijwerkingen. Over het radionuclide Cs-131 kan geen uitspraak worden gedaan door het ontbreken van informatie.

Literatuur

1. Prostaatkanker. Cijfers over prostaatkanker [Internet]. KWF Kankerbestrijding. 2015 [Geraadpleegd 2016 april 24]. Beschikbaar via: <https://www.kwf.nl/kanker/prostaatkanker/Pages/default.aspx>
2. Incidentie en sterfte kanker. Cijfers over kanker 2016 [Internet]. Integraal Kanker Centrum (IKNL). 2016 [Geraadpleegd 2016 april 11]. Beschikbaar via: <http://www.cijfersoverkanker.nl/incidentie-sterfte-50.html>
3. Frattegiani A, Marafioti L, Pontoriero A. Prostate cancer. October. Elsevier Ltd; 2004;44(1):207–8.
4. Mottet N. Prostate cancer. Guidelines 2016 [Internet]. European Association of Urology. 2016 [Geraadpleegd 2016 april 16]. Beschikbaar via: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
5. Behandeling prostaatkanker. Behandeling van prostaatkanker zonder uitzaaiingen/ter behandeling van genezing [Internet]. 2016 [Geraadpleegd 2016 april 25]. Beschikbaar via: <http://www.prostaat.nl/content/prostaatkanker/behandeling-ter-genezing.asp>
6. de Vries J, Hollema H. Oncologie voor de algemene praktijk. Gorcum: Koninklijke Van; 2009. 390 p.
7. Hegeman J, Froma A, de Ru V, Keus R, Dolsma W. Radiotherapie bij de oncologische patiënt. Elsevier gezondheidszorg: Maarssen; 2007. 387 p.
8. Dicker A, Merrick G, Gomella L, Valicenti R, Waterman F. Basic and Advanced Techniques in Prostate Brachytherapy. London and New York: Martin Dunitz Book; 2005. 692 p.
9. Radiotherapie. Medische stralingstoepassingen [Internet]. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. 2008 [Geraadpleegd 2016 april 28]. Beschikbaar via: http://www.rivm.nl/Onderwerpen/M/Medische_Stralingstoepassingen/Trends_en_stand_van_zaken/Therapie/Radiotherapie
10. Hoskin P. High dose rate brachytherapy for prostate cancer. Cancer/Radiothérapie. 2008;12(6-7):512–4.
11. Dua HS, Singh AD. At a glance. Br J Ophthalmol. 2006;93(11).
12. Froma A, Mast M, Welleweerd H. Techniek in de radiotherapie. 2nd ed. Maarssen: Elsevier gezondheidszorg; 2007. 555 p.
13. Yue NJ. Principles and practice of brachytherapy dosimetry. Radiat Meas. 2006;41(1):22–7.
14. Bakhshabadi M, Ghorbani M, Khosroabadi M, Knaup C, Meigooni AS. A comparison study on various low energy sources in interstitial prostate brachytherapy. J Contemp Brachytherapy. 2016;1(1):74–81.
15. Venselaar J, Baltas D, Meigooni A, Hoskin P. Comprehensive Brachytherapy, Physical and Clinical Aspects. New York: CRC Press: Taylor & Francis Group; 2013. 508 p.
16. Washington C, Leaver D. Principles and practice of radiation therapy. Mosby: Elsevier; 2016. 919 p.
17. Tselis N, Tunn UW, Chatzikonstantinou G, Milickovic N, Baltas D, Ratka M, et al. High dose rate brachytherapy as monotherapy for localised prostate cancer: a hypofractionated two-

- implant approach in 351 consecutive patients. *Radiat Oncol.* 2013;8:1.
18. Levitt S, Purdy J, Perez C, Poortmans P. *Technical Basis of Radiation Therapy: Practical Applications.* Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2012. 1145 p.
 19. Ghadjar P, Oesch SL, Rentsch CA, Isaak B, Cihoric N, Manser P, et al. Late toxicity and five year outcomes after high-dose-rate brachytherapy as a monotherapy for localized prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2014;9:122.
 20. Paller CJ, Antonarakis ES. Management of biochemically recurrent prostate cancer after local therapy: evolving standards of care and new directions. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2013;11(1):14–23.
 21. Nederlandse vereniging voor Urologie. Prostaatacarcinoom. Landelijke richtlijn, versie 2.0. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL). 2007.
 22. National Centre for Biotechnology Information. Homepage PubMed [Internet]. 2016 [Geraadpleegd 2016 april 12]. Beschikbaar via: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
 23. Wouters E, van Zaalen Y, Bruijning J. *Praktijk gericht onderzoek in de (para)medische zorg.* Bussum: Coutinho; 2015. 236 p.
 24. Van Riel E. Kanker in kaart. *Kracht.* 2012;14–7.
 25. Mohammed N, Kestin L, Ghilezan M, Krauss D, Vicini F, Brabbins D, et al. Comparison of acute and late toxicities for three modern high-dose radiation treatment techniques for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82(1):204–12.
 26. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Allen Z, et al. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(1):32–43.
 27. Borghouts JAJ, Koes BW, Bouter LM. The clinical course and prognostic factors of non-specific neck pain : a systematic review. 1998;77:1–13.
 28. Kuijpers T, Van Der Windt DAWM, Van Der Heijden GJMG, Bouter LM. Systematic review of prognostic cohort studies on shoulder disorders. *Pain.* 2004;109(3):420–31.
 29. Scholten-Peeters G, Verhagen A, Bekkering G, Van der Windt D, Barnsley L, Oostendorp R, et al. Prognostic factors of whiplash-associated disorders: a systematic review of prospective cohort studies. *Pain.* 2004;109(3):420–31.
 30. Schrier B. PSA waarden na behandeling [Internet]. Prostaat.nl. 2016 [Geraadpleegd 2016 juli 8]. Beschikbaar via: <http://www.prostaat.nl/psa/waarden-na-behandeling/>
 31. Martinez A, Demanes DJ, Vargas C, Schour L, Ghilezan M, Gustafson GS. High-Dose-Rate Prostate Brachytherapy: An excellent accelerated-hypofractionated treatment for favorable prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(5):481–8.
 32. van Huffelen S. Het effect van dansen op de balans en loopvaardigheid van patiënten met de ziekte van Parkinson Systematisch Review. Universiteit Utrecht; 2010.
 33. Tulder M Van, Furlan A, Bombardier C. Updated Method Guidelines for Systematic Reviews in the Cochrane Collaboration Back Review Group. 2003;28(12):1290–9.
 34. Benoit RM, Smith RP, Beriwal S. Five Year Prostate-specific Antigen Outcomes after Caesium

- Prostate Brachytherapy. Clin Oncol. Elsevier Ltd; 2014;26(12):776–80.
35. Jacobs BL, Smith RP, Beriwal S, Benoit RM. Acute lower urinary tract symptoms after prostate brachytherapy with cesium-131. Urology. Elsevier Inc.; 2010;76(5):1143–7.
 36. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, et al. High-dose-rate monotherapy: Safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011;81(5):1286–92.
 37. Shah C, Lanni TB, Ghilezan MI, Gustafson GS, Marvin KS, Ye H, et al. Brachytherapy provides comparable outcomes and improved cost-effectiveness in the treatment of low/intermediate prostate cancer. Brachytherapy. Elsevier Inc; 2012;11(6):441–5.
 38. Pham YD, Kittel JA, Reddy CA, Ciezki JP, Klein EA, Stephans KL, et al. Outcomes for prostate glands >60 cc treated with low-dose-rate brachytherapy. Brachytherapy. Elsevier Inc; 2016;15(2):163–8.
 39. Martinez E, Daidone A, Gutierrez C, Pera J, Boladeras A, Ferrer F, et al. Permanent seed brachytherapy for clinically localized prostate cancer: Long-term outcomes in a 700 patient cohort. Brachytherapy. 2015;14(2):166–72.
 40. Bolla M, Verry C, Giraud JY, Long JA, Conil M, Abidi R, et al. Results of a cohort of 200 hormone-naïve consecutive patients with prostate cancer treated with iodine 125 permanent interstitial brachytherapy by the same multidisciplinary team. Cancer/Radiotherapie. Elsevier Masson SAS; 2014;18(7):643–8.
 41. de Klerk J, Zonnenberg B, Huiskens A, Han S, Blijham G, van Rijk P. Fysische halfwaardetijd [Internet]. Tijdschrift voor de Nederlandse geneeskunde. 1998. Beschikbaar via: <https://www.ntvg.nl/artikelen/palliatieve-behandeling-van-botmetastasen-met-botzoekende-radionucliden/volledig>
 42. Knaup C, Mavroidis P, Stathakis S, Smith M, Swanson G, Papanikolaou N. Evaluation of the effect of prostate volume change on tumor control probability in LDR brachytherapy. J Contemp Brachytherapy. 2011;3(3):125–30.
 43. Skowronek J. Low-dose-rate or high-dose-rate brachytherapy in treatment of prostate cancer - Between options. J Contemp Brachytherapy. 2013;5(1):33–41.
 44. Common Toxicity Criteria Version 2. Publish. 1999;(March 1998):1–35.
 45. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0. NIH Publ. 2003;0–71.
 46. National Institute of Cancer. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. NIH Publ. 2009;0–71.
 47. Ciezki JP, Klein EA, Angermeier K, Ulchaker J, Chehade N, Altman A, et al. A retrospective comparison of androgen deprivation (AD) vs. no AD among low-risk and intermediate-risk prostate cancer patients treated with brachytherapy, external beam radiotherapy, or radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(5):1347–50.
 48. Kittel JA, Reddy CA, Smith KL, Stephans KL, Tendulkar RD, Ulchaker J, et al. Long-Term Efficacy and Toxicity of Low-Dose-Rate 125I Prostate Brachytherapy as Monotherapy in Low-, Intermediate-, and High-Risk Prostate Cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. Elsevier Inc.;

2015;92(4):884–93.

49. De Bari B, Daidone A, Alongi F. Is high dose rate brachytherapy reliable and effective treatment for prostate cancer patients? A review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol*. Elsevier Ireland Ltd; 2015;94(3):360–70.
50. Bratt O. The urologist's guide to low dose-rate interstitial brachytherapy with permanent seed implants for localized prostate cancer. *BJU Int*. 2007;99(3):497–501.

Bijlagen

Bijlage 1 Best-evidence synthese

Tabel 1. Best-evidence synthese.

Mate van evidentie	Beschrijving
Sterk	Meerdere consistente bevindingen tussen onderzoeken met een goede of zeer goede kwaliteit
Redelijk	Consistente bevindingen tussen meerdere onderzoeken van goede kwaliteit dan wel één onderzoek van voldoende kwaliteit
Beperkt	Één onderzoek van voldoende kwaliteit
Tegensprekend	Inconsistente bevindingen tussen meerdere onderzoeken
Geen	Geen consistentie in de onderzoeken

Bijlage 2 Kwaliteitsbeoordeling

Tabel 2. Kwaliteitsbeoordeling.

Beoordeling											
Auteur (ref.)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Totaal aantal punten	Beoor- deling
Benoit et al. (34)	Ja	Ja	Ja	Ja	?	Nee	Ja	Ja	Ja	7	Goed
Jacobs et al. (35)	Nee	Ja	Ja	Ja	?	Ja	Ja	Ja	Ja	7	Goed
Demanes et al. (36)	Nee	Ja	Ja	Ja	?	Ja	Ja	Ja	Ja	7	Goed
Ghadjar et al. (19)	Ja	Ja	Nee	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	8	Goed
Shah et al. (37)	Nee	Ja	Ja	Ja	?	Nee	Ja	Ja	Ja	6	Voldoende
Martinez et al. (31)	Nee	Ja	Ja	Ja	?	Nee	Ja	Ja	Ja	6	Voldoende
Pham et al. (38)	Ja	Ja	Ja	Ja	?	Nee	Ja	Ja	Ja	7	Goed
Martinez et al. (39)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	9	Zeer goed
Bolla et al. (40)	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ne e	Ja	Ja	8	Goed

Kwaliteitseisen:

1. Zijn de inclusie- en exclusiecriteria duidelijk beschreven?
2. Is de onderzoekspopulatie beschreven?
3. Heeft de onderzoekspopulatie meer dan 50 patiënten?
4. Is de follow-up periode beschreven?
5. Is de drop-out/loss to follow-up minder dan 20%?
6. Is de behandeling volledig beschreven en reproduceerbaar?
7. Is het gebruikte radionuclide en de dosis per fractie benoemd?
8. Zijn de belangrijkste bevindingen van de studie duidelijk beschreven voor het beantwoorden van de onderzoeksvraag?
9. Is de gebruikte analysemethode gepast?

Bijlage 3 Specifieke eigenschappen en dosimetrische parameters

Tabel 3. Specifieke eigenschappen en dosimetrische parameters van de radionucliden Cs-131, Ir-192, Pd-103 en I-125.

Auteur (ref.)	Radio-nuclide	Dosis-tempo	Energie (MeV)	HVT (d)	Dosis	D90	V100
Benoit et al. (34)	Cs-131	LDR	0.030	9.69	115 Gy	105,1%	92,4%
Jacobs et al. (35)	Cs-131	LDR	0.030	9.69	116 Gy	106,8%	95,3%
Demanes et al. (36)	Ir-192	HDR	0.397	73.8	42 Gy N: 107 38 Gy N: 141	>100%	>96,5%
Ghadjar et al. (19)	Ir-192	HDR	0.397	73.8	38 Gy	101,7%	93,5%
Shah et al. (37)	Ir-192	HDR	0.397	73.8	38 Gy		
	Pd-103	LDR	0.020	17	120 Gy		
Martinez et al. (31)	Pd-103	LDR	0.020	17	120 Gy		97,6%
Pham et al. (38)	I-125	LDR	0.028	59.6	144 Gy	101,5%	91%
Martinez et al. (39)	I-125	LDR	0.028	59.6	145 Gy	114,4%	95,7%
Bolla et al. (40)	I-125	LDR	0.028	59.6			90,7%
MeV: mega- elektronvolt, HVT: halveringstijd, d: dagen, LDR: laag dosistempo, HDR: hoog dosistempo, N: aantal patiënten, Gy: Gray, D90: bestralingsdosis afgegeven aan 90% van het doelgebied, V100: het volume van het doelgebied dat 100% van de voorgeschreven dosis ontvangt							

