

Nicht-invasive Behandlung des Prostatakarzinoms

Kurative perkutane Strahlentherapie

Die externe perkutane Radiotherapie (EPRP) stellt eine nicht invasive kurative Behandlung beim Prostatakarzinom dar, die mit moderner Bestrahlungstechnik stadienadaptiert und nebenwirkungsarm durchgeführt werden kann.



Dr. med. Norbert Lombriser
Zürich



La radiothérapie externe percutanée fournit un traitement curatif non-invasif pour le traitement du cancer de la prostate qui peut être – par le biais de la technique d'irradiation moderne – adapté au stade et effectué avec peu d'effets secondaires.

Gefahr der Übertherapie

Infolge der demographischen Entwicklung mit Steigerung der Lebenserwartung ist in den nächsten Jahrzehnten mit einer Zunahme dieser Tumorerkrankung zu rechnen. Mit dem häufigeren Screening hat gemäss Bundesamt für Statistik die Krebsmortalität in den 90er Jahren abgenommen (BFS, 2011). Trotzdem steht das Prostata-Karzinom bei der Krebsmortalität des Mannes immer noch an 2. Stelle.

Die Vorsorgeuntersuchung bzw. das Screening wurden in den letzten Jahren in wissenschaftlichen Journalen und auch in den allgemeinen Medien intensiv diskutiert. Nach der amerikanischen PLCO (Prostate Lung Colorectal and Ovarian)-Studie konnte durch ein Massenscreening die Mortalität nicht beeinflusst werden (1). In der zweiten europäischen Studie ERSP (European randomised screening for Prostate Cancer) konnte nach 11 Jahren eine Reduktion von 21% beobachtet werden (2).

Eine individuelle Beratung und Abwägung der PSA-Ergebnisse mit Hinweis auf das diagnostische Procedere, die Therapie und die Konsequenzen sowie die möglichen Nebenwirkungen müssen mit dem Patienten eingehend besprochen werden, wodurch Überdiagnosen vermieden werden können. Eine erst kürzlich veröffentlichte Studie (3) untersucht die Kosteneffizienz bei low risk Patienten zwischen 65 und 75 Jahren und kommt zum Schluss, dass Active Surveillance (AS) oder Watchful Waiting (WW) effizienter sind als eine primäre Therapie.

Eine laufende Studie (PROTECT-TRIAL) verfolgt die Fragestellung aktives Monitoring, radikale Prostatektomie oder Strahlentherapie ebenfalls bei low risk Gruppen.

Risikoadaptierte Therapie

Grundsätzlich sollte das Therapiekonzept interdisziplinär vor einer jeglichen Intervention besprochen werden. Ein wichtiges Entscheidungskriterium ist die stadiengerechte Tumoreinteilung mit Abschätzung der Risikogruppen, wie sie nach D'Amico standardi-

siert wurden. Entscheidend ist der Gleason score oder Grad der Aggressivität, das TNM-Stadium sowie die Höhe des PSA-Wertes. Die Klassifikation nach D'Amico ist das am häufigsten verwendete System zur Risikoabschätzung. Die Karzinome werden dann in low, intermediate and high risk Gruppen eingeteilt, siehe untenstehende Tabelle. Eine aktive Intervention ist erst bei intermediate und highrisk-Situationen gerechtfertigt.

Die Strahlenbehandlung kann als Brachytherapie mit Jod-Seeds oder als externe perkutane Radiotherapie (EPRP) durchgeführt werden. Die Brachytherapie wurde in info@onkologie 3/2012 von PD Dr. med. Zwahlen besprochen.

Stellenwert der EPRP

Bei lokalisiertem, auf die Prostata begrenztem Tumorstadium ist die perkutane Strahlentherapie neben der radikalen Prostatektomie ein Standardverfahren mit kurativer Zielsetzung. Es gibt jedoch keine prospektiv randomisierten Studien, welche den direkten Vergleich der Prostatektomie mit der perkutanen Radiotherapie durchgeführt haben. Eine solche Studie würde heute aus ethischen Gründen keine Zustimmung finden. Eine kürzlich publizierte Studie im Journal National Cancer Institute (4) hat bei einer retrospektiven Auswertung von Patienten, die in der Zeit von 1994 bis 1995 entweder radikal operiert oder bestrahlt wurden (Alter 55 bis 74 Jahren) eine niedrigere krankheitsspezifische Mortalität zu Gunsten der Operation gezeigt. Die Daten müssen jedoch mit Vorsicht betrachtet werden: die Autoren können keine eindeutige Schlussfolgerung zu Gunsten der einen oder anderen Therapie abgeben. Daten von grösseren Zentren mit vergleichbaren Tumorstadien zeigen zumindest bei den low and intermediate risk Patienten dass beide Verfahren als gleichwertig angesehen werden dürfen. Bei Tumorsituationen mit hohem Risikoprofil hat die perkutane Therapiekombination mit einer 2-jährigen Hormonbehandlung ebenfalls ein gleichwertiges Langzeitergebnis gezeigt.

Ablauf der perkutanen Radiotherapie

Die IMRT (intensitätsmodulierte Radiotherapie)-Technik gehört heute zum Standard der definitiven Radiotherapie des lokalisierten Prostata-Karzinoms. Dabei werden von verschiedenen Einstrahlrichtungen die Felder in verschiedene Segmente unterteilt und die Intensität der Strahlen mittels einer dezidierten Berechnungssoftware moduliert. Computergesteuerte Lamellen komformieren die

Risiko-Gruppen des lokalisierten Prostata-Karzinoms (D'Amico)			
TAB. 1	Stadium	PSA (ng/ml)	Gleason Score
Low risk	T1c–T2a	<10	2–6
Intermediate risk	T2b	10–20	7
High risk	≥T2c	>20	8–10

einzelnen Einstrahlungsfelder an das Target. Mit dieser Methode kann man eine höhere Gesamtdosis im Tumorgewebe bei gleichzeitiger Minderung der Dosen am Normalgewebe erzielen. Diese Planung erfolgt zusammen mit der Medizinischen Physik, welche den definitiven Plan vor Anwendung an dem Patienten an einem Phantom abstrahlt und dosimetrisch überprüft.

Die Prostata ist kein statisches Organ sondern sie bewegt sich je nach Blasen- und Enddarmfüllung während eines Bestrahlungszyklus. Um die Positionsänderungen der Prostata zu kompensieren, werden vor Durchführung des Planungs-CTs Goldmarker in das Prostatagewebe implantiert. So lässt sich durch Verifikationsaufnahmen bei jeder Bestrahlungssitzung die Position der Prostata überprüfen

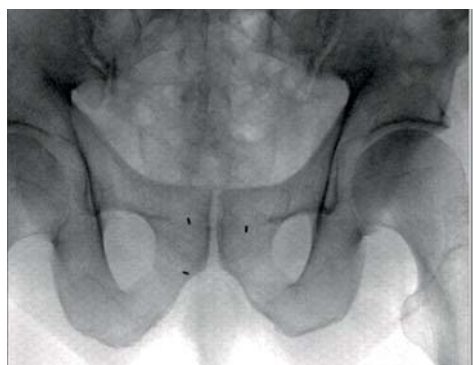


Abb. 1: Positionskontrolle mittels Goldmarkerimplantation

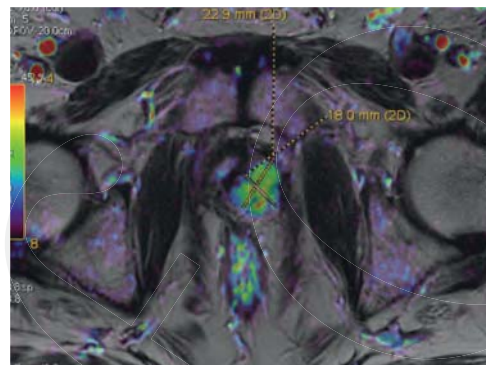


Abb. 2: Patient mit Prostatarezidivbestrahlung

Positionskontrolle mittels Goldmarkerimplantation

Akut- und Spättoxizität können mit dieser Behandlungstechnik weitgehend minimiert werden. Eine Urininkontinenz ist bei der perkutanen Therapie eine höchst seltene Folge. Eine behandlungsbedürftige Strahlenproktitis tritt in weniger als 5% der Fälle auf, eine erektive Impotenz kann je nach Ausgangssituation mit vaskulärer und stoffwechselbedingter Komorbidität bis 50% auftreten. Langfristig haben die bestrahlten Patienten im Vergleich zur radikalen Prostatektomie weniger Erektionsstörung und Miktionsprobleme. Die Darmspättoxizität ist bei den bestrahlten Patienten etwas höher (5).

Bei der definitiven Strahlentherapie werden Dosen zwischen 76 und 80 Gy appliziert.

Salvage Radiotherapie:

Nach einer radikalen Prostatektomie werden die Patienten mit regelmäßigen PSA-Analysen nachkontrolliert. Bei einem Wiederanstieg des PSA-Wertes über einen Schwellenwert von 0.2 ng/ml handelt es sich um ein biochemisches Rezidiv, welches makroskopisch nicht nachweisbar ist. Ab einem Schwellenwert von 0.5 ng/ml sollte eine Salvage Bestrahlung in Erwägung gezogen werden. Bei dieser Ausgangslage kann durch die perkutane Radiotherapie (in der Regel mit einer reduzierten Dosis zwischen 60 bis 66 Gy) bei mehr als 60% der Patienten der PSA-Wert gesenkt und das progressionsfreie Überleben nach 5 Jahren bis zu 80% erreicht werden. Zurzeit werden diese Patienten im Rahmen der randomisierten Phase III Studie (SAKK 09/10) behandelt. Diese vergleicht das biochemische progressionsfreie Überleben und die Toxizität mit zwei verschiedenen Gesamtdosen 64 (32x2) versus 70 Gy (35x2 Gy). Eine hormonelle Therapie ist dabei nicht zugelassen.

Bei makroskopisch nachweisbarem Lokalrezidiv sind bildgebende Verfahren mittels Cholin-PET-CT und Becken-MRI für die Definition des Zielvolumens sehr hilfreich (siehe Abbildung Patient mit Prostatarezidivbestrahlung und eingezeichnetem Strahlungsvolumen).

Perfusions-MRI

Ausblick in neue Therapieverfahren

Durch verbesserte Bildgebung und molecular imaging können in Zukunft Targets innerhalb der Prostata entsprechend ihrer Tumor-

aktivität definiert und mit unterschiedlichen Therapiedosen belegt werden (dose-painting).

Mit neuen Erkenntnissen der Strahlenbiologie werden in absehbarer Zeit hypofraktionierte Schematas und damit kürzere Behandlungszyklen mit gleicher Tumorkontrolle in den klinischen Alltag Einzug halten (Randomisierte Studie CHHIP abgeschlossen, Resultate bezüglich Akuttoxizität ebenbürtig, bezüglich Rezidivverhalten und Überleben ausstehend (6)).

Dr. med. Norbert Lombriser

CA Radioonkologie und Nuklearmedizin
 Stadtspital Triemli
 Birmensdorferstr.497, 8063 Zürich
 norbert.lombriser@triemli.zuerich.ch

+ Literatur

am Online-Bertrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Bei niedrigem Risikoprofil müssen lokale Therapiemassnahmen sei es nun radikale Prostatektomie (z. B. Roboterchirurgie), Brachytherapie und perkutane Bestrahlung individuell an die Wünsche, Lebenserwartung und Komorbidität der Patienten angepasst werden
- ◆ Bei über 70-jährigen Patienten mit low risk Stadien muss diese Indikation kritisch gestellt werden und allenfalls einer aktiven Surveillance oder einem Watchful Waiting den Vorzug gegeben werden
- ◆ Mit den heutigen Bestrahlungstechniken ist, sowohl bei einem mittleren wie auch höherem Risiko mit oder ohne Kombination einer hormonellen Therapie eine perkutane Radiotherapie einer radikalen Prostatektomie ebenbürtig.
- ◆ Die beiden Methoden unterscheiden sich vor allem im Profil der Akut- und Langzeitnebenwirkungen

Message à retenir

- ◆ À faible profil de risque, des mesures thérapeutiques locales, soit la prostatectomie radicale (par exemple, la chirurgie robotique), la brachythérapie et la radiothérapie percutanée doivent être adaptées aux désirs, à l'espérance de vie et la comorbidité du patient
- ◆ Chez les patients âgés de plus de 70 ans à faible risque, cette indication doit être faite de façon critique; éventuellement la préférence doit être donnée à une surveillance active ou à une attente vigilante
- ◆ Avec les techniques d'irradiation d'aujourd'hui, en cas de risque moyen ou plus élevé, avec ou sans la combinaison de la thérapie hormonale, la radiothérapie percutanée est équivalente à la prostatectomie radicale
- ◆ Les deux méthodes se distinguent principalement par le profil des effets secondaires aigus et à long terme

Literatur:

1. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009, 360 (13): 1310–9. PCLO-Studie
2. Cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009, 360 (13): 1320–Europ-Studie
3. Moyer VA. Screening for prostate cancers : U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2012;157:120–134
4. Ritschart M, Hoffmann Mortality of Radical Prostatectomy or external Beam Radiotherapy for Localised Prostate Cancer *Journal National Cancer Institute* 2013., 105 (10):711–718
5. Kathryn L.Taylor Long-Term Disease-Specific Functioning Among Prostate Cancer Survivors and Noncancer Controls in the Prostate,Lung,Colorectal and Ovarian Cancer ScreeningTrial *J Clin Oncol* 25, Juni 2012
6. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:43–54