

FORTBILDUNG

Millimetergenaue Behandlung

Fokale Therapie des Prostatakarzinoms

Aufgrund widersprüchlicher Resultate hinsichtlich des Nutzens radikaler Therapien und angesichts signifikanter Nebenwirkungen werden zur Behandlung des Prostatakarzinoms dringend neue, weniger invasive Therapieoptionen gesucht. Die fokale Therapie der Prostata mittels HIFU ist eine der vielversprechendsten neuen Strategien, welche aktuell im Rahmen klinischer Studien evaluiert wird. Oberstes Ziel bleibt die Erhaltung der Lebensqualität durch Vermeidung von Inkontinenz und Impotenz bei gleichzeitiger Tumorkontrolle.

En raison des résultats contradictoires concernant l'utilité des thérapies radicales et compte tenu des effets secondaires importants de nouvelles options de traitement moins invasives sont recherchées de toute urgence pour le traitement du cancer de la prostate. La thérapie focale de la prostate par HIFU est l'une des nouvelles stratégies les plus prometteuses, qui est actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques. L'objectif général reste la préservation de la qualité de vie en évitant l'incontinence et l'impuissance tout en maintenant le contrôle de la tumeur.

Für die häufigste maligne Erkrankung des Mannes, das Prostatakarzinom, konnte durch hochspezialisierte Medizin in der Schweiz im letzten Jahrzehnt eine hohe Behandlungsqualität etabliert werden. Mit der Einführung der roboterassistierten radikalen Prostatektomie und ihren standardisierten Operationsschritten wurde die perioperative Morbidität signifikant gesenkt und gleichzeitig eine hohe onkologische Sicherheit für lokalisierte Tumorstadien beibehalten. Durch die Einführung der hochfokussierten stereotaktischen Bestrahlungstechnik können bei erhaltener Wirksamkeit die umliegenden Strukturen besser geschont werden. Zwar werden heutzutage die meisten Patienten durch diese «radikalen» Therapien geheilt, jedoch wird dieser Erfolg weiterhin mit signifi-



Dr. med. Ashkan Mortezaei
Zürich



Prof. Dr. med. Tullio Sulser
Zürich



PD Dr. med. Dr. rer.nat. Daniel Eberli
Zürich

kanten funktionellen Verlusten erkaufte: Nebenwirkungen der radikalen Therapie liegen bei 73–83% für die erektile Dysfunktion sowie bei 4–17% für die Inkontinenz (1).

Die Ergebnisse der PIVOT (Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial) und der ProtecT (Prostate testing for cancer and Treatment) Studie konnten bislang den Nutzen der radikalen Prostatektomie und der Bestrahlung für das Überleben nicht nachweisen, was zu einer Sensibilisierung für das Thema der «Übertherapie» geführt hat. Die Tatsache jedoch, dass das Prostatakarzinom weiterhin die zweithäufigste maligne Todesursache in der Schweiz ist, zeigt, dass es sich dabei um ein konzeptuelles Problem der Studien handelte und den Grossteil der Männer mit einem Prostatakrebs nicht zu behandeln keine logische Schlussfolgerung sein kann.

Fokale Therapie des Prostatakarzinoms

Angesichts der Diskussion um eine Übertherapie bei nicht gesichertem Nutzen der radikalen Therapien und aufgrund der signifikanten Nebenwirkungen der beiden Therapieformen werden seit Kurzem sehr intensiv zur Behandlung des Prostatakarzinoms neue, weniger invasive Therapieoptionen gesucht. Eine neue Therapie, die

gleichzeitig eine effektive Tumorkontrolle und minimale Nebenwirkungen verspricht, ist die fokale Therapie des Prostatakarzinoms. Anders als bei der radikalen Prostatektomie oder der Bestrahlung, bei denen stets die gesamte Prostata behandelt und Kollateralschäden an funktionell relevanten Strukturen in Kauf genommen werden, versucht man bei der fokalen Therapie ausschliesslich den malignen Tumor zu zerstören und dabei die restliche Prostata, den Schliessmuskel und das Gefässnervenbündel zu schonen. Die organerhaltende Operation hat sich bei anderen Organen wie der Niere, Leber und Lunge bereits erfolgreich durchgesetzt. Mit der fokalen Therapie soll diese Strategie nun auch auf die Prostata angewendet werden. Diese Strategie birgt jedoch einige neue Herausforderungen, wie die genaue Lokalisation/Diagnose des Tumors, die Wahl und präzise Steuerung einer geeigneten Energiequelle, und das engmaschige Überwachen nicht behandelter Areale. Zum jetzigen Zeitpunkt sind folgende Verfahren für eine fokale Behandlung eines Prostata Tumors primär im Rahmen von Studien eingesetzt worden: hochenergetische Ultraschallwellen (HIFU), Kryotherapie, Photodynamische Therapie (PDT), Interstitielle Laser Thermotherapie (LITT), Brachytherapie, Irreversible Elektroporation (IRE, NanoKnive) und Radiofrequenzablation (RFA).

Ortung des Prostatakarzinoms

Vor einer allfälligen fokalen Therapie ist die Lokalisation und Charakterisierung des Tumors essentiell. Um das tatsächliche Tumolvolumen und die Aggressivität richtig einschätzen zu können, muss vor dem eigentlichen Therapieentscheid eine maximale Diagnostik mit einem multiparametrischen MRI (mpMRI) sowie einer erweiterten, dreidimensionalen Fusions-unterstützten Template Biopsie der Prostata durchgeführt werden. Die multimodale Magnetresonanztomographie hat in den letzten Jahren gewaltige Fortschritte gemacht. Aktuell beinhaltet die Prostatabildgebung eine T2-gewichtete Sequenz, die Darstellung von Diffusionseinschränkungen und eine kontrastverstärkte, dynamische Untersuchung mit Gadolinium. In spezialisierten Zentren kann dadurch für signifikante Karzinome eine Sensitivität von ca. 90% mit etwas niedrigerer Spezifität erreicht werden (2). Die mpMRI-Untersuchung eignet sich auch zur Evaluation des nichttumortragenden Gewebes. Diese erstaunlich guten Resultate lassen sich jedoch nur in einem Radiologie-Institut, das über speziell geschulte Prostata-MRI Radiologen verfügt, erreichen. Um die Sensitivität über 90% zu erhöhen und auch den Tumor weiter zu charakterisieren, gehört aktuell eine dreidimensionale Fusions-unterstützte Template Biopsie vor jeder fokalen Therapie zur Routine. Dabei geht es zusätzlich um die richtige Klassifizierung des Tumors nach Gleason, die histologische Definition der Tumorgrenzen (Jeder Biopsiezylinder hat eine genaue 3D Koordinate) und die Bestätigung tumorfreier Areale. Diese in Kurznarkose durchgeführte, schachbrettartige Gewebeentnahme hat für sich genommen im Simulationsmodell in Kombination mit Zusatzbiopsien aus MRI-verdächtigen Arealen eine Sensitivität von > 97%. Die Komplikationsrate und Nebenwirkungen der transperinealen Entnahme sind dabei erstaunlich gering. Es entstehen weder länger währende Nebenwirkungen auf die Miktion oder erektile Funktion noch medizinisch signifikante Komplikationen (> Clavien Grad II) (3). Bei ca. 50% der Patienten kann ein klar abgrenzbarer, einseitiger Prostatakrebsherd definiert werden, welcher die Patienten (je nach Gleason Grad) für eine fokale Behandlung qualifiziert. Diese

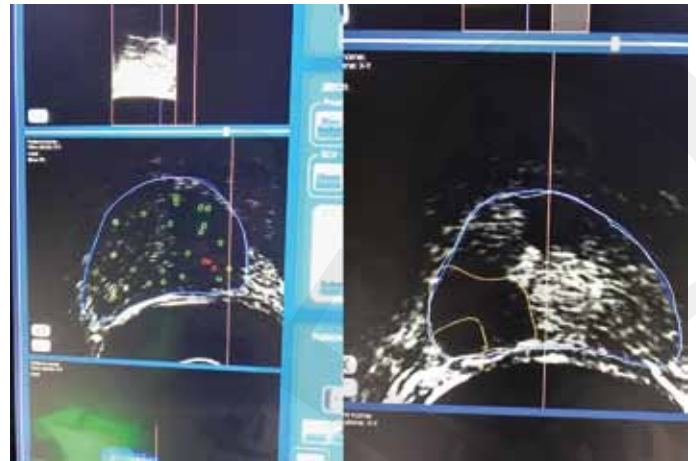


Abb. 1: Intraoperative Darstellung der Ablationsplanung mit Tumorbefallenem Biopsiezylinder (links) und Ablationskontrolle mittels Sonographie-Kontrastmittel. Gelbe Linien zeigen den Tumor mit Sicherheitsabstand (rechts). EDAP Focal One HIFU.

Zahl wird deutlich grösser, wenn auf der Gegenseite ein klinisch insignifikanter Prostatakrebs mit dem Gleason Muster 6 toleriert wird. Diese kleinvolumigen (< 0,5 cm³) Gleason 6 Tumore haben auf den Krankheitsprogress mit grösster Wahrscheinlichkeit keinen Einfluss und bedürfen nur einer aktiven Überwachung (4).

Patientenauswahl für eine fokale Therapie

Aktuell liegen noch keine Guidelines zur fokalen Therapie beim Prostatakarzinom vor. Jedoch haben bereits einige Konsensus Konferenzen zum sinnvollen Einsatz dieser Therapiestrategie stattgefunden. Momentan werden am Universitätsspital Zürich, mit einem durch die Ethikkommission genehmigten Protokoll, Patienten mit Gleason 6 oder 7 Tumor eingeschlossen. Der optimale Kandidat hat einen einseitigen Gleason 7 Tumor, der sich sowohl im mpMRI zeigt, als auch histologisch entsprechend der Lokalisation verifizieren lässt. Eine totale oder subtotale Prostatabehandlung mit HIFU wenden wir wegen der höheren Inkontinenz und Impotenzraten, die nahezu die Werte nach radikaler Prostatektomie erreichen, nicht an. Weiter gilt grundsätzlich, dass Patienten mit einem einseitigen Gleason 6 Tumor für eine Active Surveillance Strategie motiviert werden sollten. Eine HIFU Therapie macht nur bei grösseren Tumoren oder Patienten mit psychologischer Belastung angesichts der Tumorerkrankung Sinn.

Fokale HIFU-Therapie

Wurde ein hochaggressives Prostatakarzinom durch die Histologie ausgeschlossen und zeigt sich der Tumor lokalisiert, kann dem Patienten eine fokale Therapie des Prostatakarzinoms angeboten werden. Die Anforderungen an die Energiequelle für eine fokale Therapie sind einfach definiert: Sie soll eine vollständige Ablation des Zielgewebes mittels exakter Navigation unter Schonung umliegender Areale ermöglichen. Die mittlerweile international am häufigsten eingesetzte Energiequelle und am besten im Rahmen von Studien untersuchte Modalität sind die fokussierten, hochenergetischen Ultraschallwellen (high intensity focused ultrasound; hochintensiver fokussierter Ultraschall, HIFU). Diese fortschrittliche Therapieform wird durch die Autoren dieser Arbeit seit ca. 2 Jahren im Rahmen einer klinischen Studie am Universitätsspital Zürich erfolgreich eingesetzt. HIFU als Energiequelle ist zwar nicht neu – in

den letzten zwei Jahrzehnten wurde er in diversen Studien für eine totale Behandlung der kompletten Prostata eingesetzt (whole gland ablation), jedoch ermöglichen erst die technologischen Neuerungen mit exakter Steuerung und Dosierung der Ablation eine fokale Therapie. Die Basis für die Navigation bildet eine dreidimensionale Überlagerung des Echtzeit Ultraschallbildes mit hochauflösenden mpMRI-Bildern (Fusion), auf denen der Prostataumriss und der Tumor vordefiniert sind. Der Ultraschall wird anschliessend durch eine Schall-Linse auf einen sehr kleinen Brennpunkt fokussiert, der durch einen Roboterarm an die richtigen Stellen geführt wird, um so den Tumor millimetergenau durch lokale Erhitzung zu zerstören. Die Applikation erfolgt transrektal in Allgemeinnarkose und ohne die Integrität der Darmmucosa zu beeinträchtigen. Die Therapie wird auffallend gut toleriert, und die Patienten können das Spital bereits am Folgetag verlassen. Wir belassen einen Dauerkatheter für ca. fünf Tage, der ambulant gezogen wird. Aktuelle Untersuchungen des fokalen HIFU zeigen Impotenzraten bei 11.4% (interquartile range 78.5–97.5) ohne Inkontinenz (5). Harnverhalte und Harnwegsinfekte sind bei der streng fokalen Behandlung die einzigen zu erwartenden relevanten Komplikationen.

Follow-up

Entscheidend für das Therapiekonzept der fokalen Therapie ist die Überwachung des nicht behandelten und belassenen Prostatagewebes, um ein Rezidiv oder Neuentstehen von Tumoren früh zu entdecken. Dafür werden PSA-Kontrollen, erneute mpMRI-Untersuchungen sowie erweiterte Prostatabiopsien durchgeführt. Zeigt sich ein Rezidiv oder ein Zweitumor, besteht die Möglichkeit einer zweiten Ablation oder für eine radikale Therapie. Anhand der aktuellen Studien und den eigenen Erfahrungen gehen wir von einer

Messages à retenir

- ◆ Le cancer de la prostate est le cancer le plus commun de l'homme et la deuxième cause de décès par cancer dans les pays industrialisés
- ◆ Le traitement focal du cancer de la prostate est une nouvelle option de traitement chez des patients sélectionnés le long de la procédure établie comme la prostatectomie radicale et la radiothérapie
- ◆ L'objectif de la thérapie focale est de minimiser les effets secondaires par un traitement ciblé du cancer de la prostate avec un contrôle simultané de la prostate restante
- ◆ L'ultrason focalisé à haute intensité (HIFU) est la méthode la plus largement utilisée et la plus prometteuse pour le traitement focal des tumeurs de la prostate
- ◆ A l'heure actuelle, il existe, cependant, très peu de données à long terme pour le traitement focal du cancer de la prostate
- ◆ L'imagerie par résonance magnétique multimodale, des biopsies de la prostate élargies et des suivis contribuent à la sécurité de cette nouvelle option de traitement
- ◆ Les premières données cliniques montrent un taux de complications très faible avec une bonne conservation de la puissance et une conservation plus complète de la continence

Re-Therapie bzw. Rezidiv-Rate von ca. 20% aus. Eine Operation, im Sinne einer radikalen Prostatektomie, konnten wir bereits wiederholt bei mit HIFU vorbehandelten Patienten mit ausgezeichneten Ergebnissen durchführen. Aufgrund des fokalen Charakters der Ablation kommt es nur zu lokalen Verwachsungen, welche die Präparation wenig erschweren. Zu beachten ist jedoch, dass es sich bei der fokalen Therapie um eine neue Therapiestrategie handelt und Follow-up Daten aktuell nur über ca. drei Jahre vorliegen.

Take-Home Message

- ◆ Der Prostatakrebs ist das häufigste Malignom des Mannes und die zweithäufigste Krebstodesursache in industrialisierten Ländern
- ◆ Die fokale Therapie des Prostatakarzinoms ist eine neue Behandlungsoption in ausgewählten Patienten neben den etablierten Verfahren wie radikale Prostatektomie und Bestrahlung
- ◆ Ziel der fokalen Therapie ist die Minimierung der Nebenwirkungen durch gezielte Behandlung des Prostatakrebses bei gleichzeitiger Überwachung der restlichen Prostata
- ◆ Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) ist die am häufigsten eingesetzte und vielversprechendste Methode zur fokalen Behandlung von Prostataumoren
- ◆ Zur Zeit liegen allerdings noch wenig Langzeitdaten zur fokalen Therapie beim Prostatakarzinom vor
- ◆ Multimodale Magnetresonanztomographie, erweiterte Prostatabiopsien und Nachkontrollen tragen zur Sicherheit dieser neuen Behandlungsoption bei
- ◆ Erste klinische Daten zeigen eine sehr niedrige Komplikationsrate mit guter Erhaltung der Potenz und vollständigerem Erhalt der Kontinenz

Dr. med. Ashkan Mortezaei

Prof. Dr. med. Tullio Sulser

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Daniel Eberli

Klinik für Urologie

UniversitätsSpital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich

ashkan.mortezaei@usz.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur:

1. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, et al. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *The New England journal of medicine.* 2016;375(15):1425-1437.
2. Futterer JJ, Briganti A, De Visschere P, et al. Can Clinically Significant Prostate Cancer Be Detected with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging? A Systematic Review of the Literature. *European urology.* 2015.
3. Losa A, Gadda GM, Lazzeri M, et al. Complications and quality of life after template-assisted transperineal prostate biopsy in patients eligible for focal therapy. *Urology.* 2013;81(6):1291-1296.
4. Andren O, Fall K, Franzen L, Andersson SO, Johansson JE, Rubin MA. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. *The Journal of urology.* 2006;175(4):1337-1340.
5. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al. New and Established Technology in Focal Ablation of the Prostate: A Systematic Review. *European urology.* 2016.