

Prostatakarzinom

LDR-Brachytherapie – die ideale fokale Therapie?

Jörg Zimmermann

Es gilt mittlerweile als unstrittig, dass die korrekt durchgeführte LDR-Brachytherapie (Low-Dose-Rate) bei günstigem Risikoprofil zu einer äußerst hohen Rate an Tumorremissionen und zur Heilung des Krebsleidens führt. Die Metaanalyse von Grimm et al. (2012) sowie institutionsübergreifend die aktuellen Guidelines der ABS (American Brachytherapy Society) aus 2012 und des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) aus 2016 belegen dies ungeachtet des Fehlens wirklich randomisierter Studien.

In unserem eigenen Kollektiv (s. *UroForum* 4/2017, S. 36) liegt die Rate der nachgewiesenen In-Prostata-Rezidive gerade einmal bei 1,13 % nach fünf Jahren. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass die LDR-Brachytherapie eine ausreichend hohe Strahlendosis appliziert, um Tumorzellen sicher zu vernichten. Beim Erlernen der LDR-Brachytherapie macht jedes Implantationsteam unweigerlich die Erfahrung, dass bestimmte Areale der Prostata (basisnah, dorsal mittig, ganz apikal) bei den CT-Kontrollen eher unterdosiert sind. Dies waren auch bei uns die Regionen mit der häufigsten In-Prostata-Rezidivsituation. Der klinische Zeitpunkt dieser In-Prostata-Rezidive liegt schwerpunktmäßig bei drei bis fünf Jahren, selten davor, manchmal danach.

Aus dieser Beobachtung lässt sich zumindest in der Theorie die Überlegung ableiten, dass eine unifokale Therapie eines oft multifokalen Tumors wohl zumindest für den Zeitraum von drei bis fünf Jahren eine biochemische Remission zur Folge haben sollte. Vielleicht sogar länger, denn eine fokale ausgerichtete Therapie, gleich mit welcher Technik, erfolgt sinnvollerweise nicht zufällig, sondern wird systematisch durch eine präzise Vordiagnostik durch ein Multiparameter-MRT oder aber ein PSMA-PET/CT flankiert. Dadurch gehen wir mittlerweile in unserer Arbeitsgruppe davon aus, eine solche präzise Vordiagnostik vorausgesetzt, dass durch eine fokale LDR-

Brachytherapie biochemische Remissionszeiten von fünf bis sieben Jahren realisierbar sein müssten.

LDR-Brachytherapie ist die fokale Methode der 1. Wahl

Unter technischen Aspekten ist die fokale LDR-Brachytherapie für ein erfahrenes Brachytherapieteam sicher die fokale Methode der ersten Wahl, denn ihre methodischen Eigenschaften sind grundsätzlich seit langem bekannt und günstig:

- Die für einen sicheren Tumorzelltod benötigte Strahlendosis ist bekannt und methodisch umsetzbar.
- Die von der Umgebung tolerierte Strahlendosis (z. B. D1 Rektum, D1 Urethra usw.) ist ebenfalls bekannt.
- Das Behandlungsvolumen ist frei an die jeweiligen Tumorregionen anpassbar (z. B. apikal, basal, Samenblasen, ventral usw.).
- Die Umgebung der Prostata (perikapsuläre Region) ist problemlos mitzubehandeln.

- Das Behandlungsvolumen ist über die in jeglicher Bildgebung sichtbaren Seeds reproduzierbar.
- Wiederholungsbehandlungen sind daher möglich, mit oder ohne Überlappung der Strahlenfelder.
- Gewebnekrosen treten nicht auf.

Bereits aus dem Jahre 2012 gibt es Empfehlungen einer internationalen Konsensuskonferenz zur fokalen LDR-Brachytherapie, welche einen sehr guten Überblick über die Rationale der Indikationen und Techniken der fokalen LDR-Brachytherapie zeigt (s. Langley et al. (2012) und Abb. 1).

Ergebnisse eigener Untersuchungen

Wir überblicken zurzeit 42 Patienten, die bei uns zwischen August 2013 und Januar 2017 bei einem primären lokalisierten Prostatakarzinom eine fokale LDR-Brachytherapie erhalten haben. 40 von 42 Patienten (95,2 %) sind bei einer mittleren Nachbeobachtung von 18 Monaten progressionsfrei, bei einem PSA-Wert von 0,36 bis 1,2 ng/ml. Im Weiteren erfolgte bei 22 Patienten eine fokale LDR-Brachytherapie bei lokalen In-Prostata-Rezidiven oder Samenblasenrezidiven nach früherer Strahlentherapie mit EBRT (externe Strahlentherapie) bzw. primärer LDR- oder HDR-Brachytherapie (High-Dose-Rate; hoch dosiert). 20 dieser 22 Patienten (90,9 %) sind nach durchschnittlich 23 Monaten (2–56) progressionsfrei (s. Abb. 2). Das hauptsächliche Selektionskriterium war bei in der Regel auch vorangeschrittenem Lebensalter das Vorliegen von Kontra-

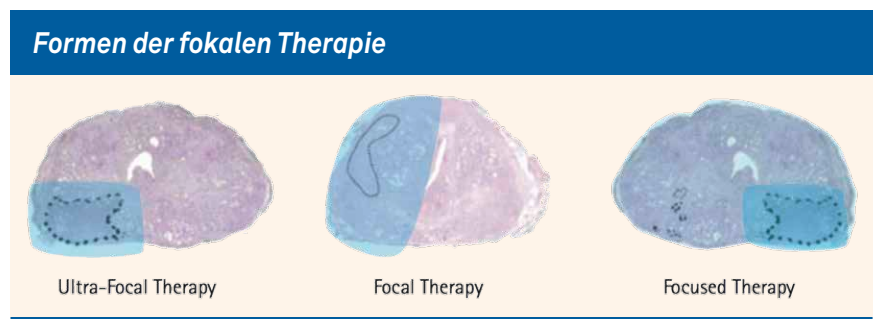


Abb. 1: Überblick über die Rationale der Indikationen und Techniken der fokalen LDR-Brachytherapie (nach Langley et al. (2012))

indikationen gegen die etablierten Therapieverfahren wie RPE, EBRT oder „normale“ LDR-Brachytherapie bzw. anderen Salvagetherapieverfahren. Bei allen Patienten war eine bildgebende Vordiagnostik mittels Multiparameter-MRT bzw. einem Cholin- bzw. PSMA-PET/CT erfolgt (s. Abb. 3).

Die Applikation der fokalen Therapie erfolgte angepasst an das im PSMA-PET/CT oder mp-MRT erkennbare Tumervolumen in der Regel als sogenannte hemifokale Therapie der linken oder rechten Prostatahälfte. In Salvagetherapiesituationen bevorzugten wir zur besseren Verträglichkeit oft eine ultrafokale Therapieausrichtung, d. h. mit einem Zielvolumen deutlich kleiner als eine Prostatahälfte. Bestand ein beidseits peripher dorsal gelegener Tumor mit einer im vorderen Prostatabereich ausgeprägten BPH ohne Tumorsuspizien, so wurde die beidseitige periphere Zone als Zielvolumen definiert.

Gute Verträglichkeit der fokalen LDR-Brachytherapie

Die Verträglichkeit der fokalen LDR-Brachytherapie ist generell gut, obwohl die Miktionssituation vor der Therapie schlechter als im Durchschnitt unserer Patienten war (Selektionskriterium). Zwei Patienten entwickelten in den ersten Wochen dennoch einen DK-pflichtigen Harnverhalt. Die typischen Miktionsreize in den ersten zwei bis drei Wochen waren vergleichbar, ab der vierten Woche bereits besserte sich die Miktion deutlich rascher als bei einer Behandlung der gesamten Drüse.

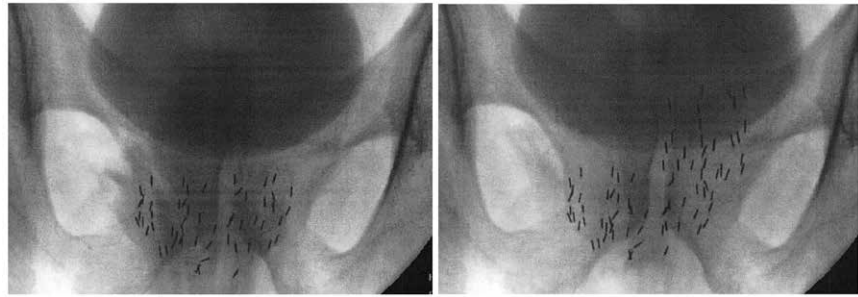


Abb. 2: Abschlussdokumentations-Röntgen nach primärer Brachytherapie und fokaler Salvage-Brachytherapie. Erstimplantation auswärts 2003, Salvage-Brachytherapie am 21.2.2014 bei PSA 7,53 ng/ml. Letzter PSA 0,06 ng/ml am 1.9.2016, keine adjuvante Therapie. Der Patient ist beschwerdefrei.

Der PSA-Abfall erfolgt nach der fokalen Brachytherapie fast genauso rasch wie nach einer Behandlung der gesamten Prostata. Der PSA-Nadir fällt allerdings weniger tief ab, was zwar logisch ist, da relativ viel normales Drüsenewebe bestehen bleibt, aber für den Nachsorge-Follow-Up berücksichtigt werden muss. Wie für die Beurteilung einer normalen Brachytherapie verwenden wir die Phoenix-Definition für die Beurteilung des Therapieerfolgs nach fokaler Therapie. Ein Anstieg von mehr als 2 ng/ml bedeutet auch hier eine biochemische Progression.

Potentielle Strategie bei PSA-Progression

Die Strategie bei PSA-Progression unterscheidet sich bei uns nicht von der Strategie bei sonstigen PSA-Progressionen. Wenn patientenseits möglich, ist die erste Wahl die Erstellung eines PSMA-PET/CT. Auf dieser Basis erfolgen die weiteren onkologischen Überlegungen. Eine zweite fokale Therapie haben wir bisher bei

keinem Patienten durchgeführt, weil sich aufgrund des Progressionsmusters hierfür keine Indikation ergab.

Zusammenfassung und Diskussion

Die fokale Behandlung von Prostata-tumoren durch eine LDR-Brachytherapie ist in Bezug auf zu erwartende Nebenwirkungen eine weitgehend unkritische Methode. Sie ist für alle denkbaren Tumorpositionen durchführbar, einschließlich der Samenblasen. Dies trifft für die Primärtumorbehandlung genauso zu wie für die Salvagetherapie nach unterschiedlichen Vorbestrahlungen. Bei der Salvagetherapie erlaubt das kleinere Behandlungsvolumen eine moderate Dosissteigerung. Die Toxizität (vor allem Miktionsreizungen) der fokalen LDR-Salvage-Brachytherapie ist trotz der lokal höheren Dosis deutlich geringer als die der „normalen“ Salvage-Brachytherapie der gesamten Drüse, sodass wir in der Salvagesituation mittlerweile nur noch fokale Therapie-strategien empfehlen.

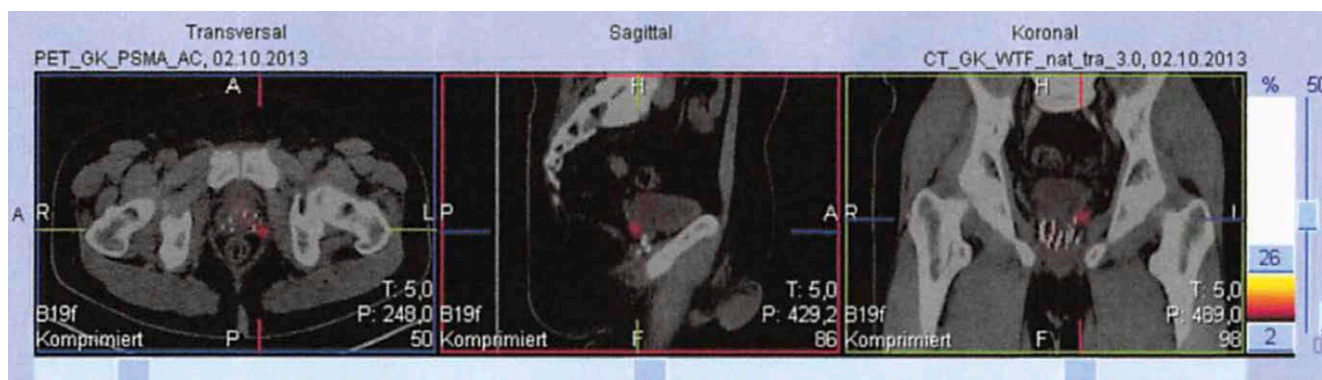


Abb. 3: Das PSMA-PET/CT vor fokaler Salvage-LDR-Brachytherapie zeigt ein Rezidiv in der l. Samenblase (oberhalb der primären Strahler).

Inwieweit die klassischen Risikoparameter wie PSA und Gleason-Score ihre bisher eindeutige Bedeutung für die Therapiewahl behalten werden, muss abgewartet werden. Bereits in der Empfehlung von Langley et al. (2012) finden sich Überlegungen, eine fokale Therapie bis zu einem PSA-Wert von 15 ng/ml und Gleason 7 anzubieten. Für die Beantwortung dieser Hypothesen wird es Langzeitdaten brauchen, die über die Aussage einer PSA-Progression hinausgehen und bei jedem Patienten eine genaue Beschreibung des Progressmusters und Progresszeitpunkts beinhalten müssen. Dies geht gegebenenfalls über die Leistungsfähigkeit vieler Therapiezentren hinaus, ist aber unabdingbare Voraussetzung für die seriöse wissenschaftliche Evaluation aller fokalen Therapieverfahren.

Als kritisch sieht der Autor derzeit die Qualität der radiologischen und nuklearmedizinischen Diagnostik bzw. deren Beurteilung durch das jeweilige

Behandlungsteam an. Zentren, die fokale Therapieverfahren anbieten, müssen – in welcher Organisationsform auch immer – die bestmögliche Bildgebung und die bestmögliche Befundung vorhalten. Es genügt nicht, die Strategie auf einem externen Standardbefund aufzubauen, ohne die MRT- oder PET/CT-Bilder und damit die Behandlungslokalisation selbst kompetent beurteilen zu können. Auch die prinzipiell wünschenswerte Bildfusion, analog zur Fusionsbiopsie, ändert daran nichts, wenn der Behandler die Bilder nicht selbst beurteilen kann.

Da das Risiko einer Tumorprogression und letztlich auch einer Metastasierung aus den nicht behandelten Prostata-Arealen nicht ausgeschlossen werden kann, ist unseres Erachtens – bei allem generellen Konsens – lediglich die Empfehlung der internationalen Konsensuskonferenz fragwürdig, nur Patienten mit einer Lebenserwartung > 10 Jahre einer fokalen Therapie zuzu-

führen. Patienten mit einer Lebenserwartung > 10 Jahre sollte weiterhin eine möglichst gesicherte kurative Methodik, z. B. die konventionelle LDR-Brachytherapie der gesamten Prostata, empfohlen werden. Aus unserer Sicht könnten die idealen Kandidaten Patienten mit einer Lebenserwartung von fünf bis zehn Jahren und bestehenden Kontraindikationen gegen die konventionellen Therapieverfahren sein, durchaus auch mit teilweise eingeschränkten Miktionsverhältnissen.

Literatur beim Autor



Autor

**Dr. med.
Jörg Zimmermann**

Praxiszentrum Alstertal –
Interdisziplinäres Prostatazentrum
Praxis für Brachytherapie
info@brachytherapie-hamburg.de

Nicht bzw. mild symptomatisches mCRPC

Next-Generation-Hormontherapeutika im klinischen Alltag

Seit Ende 2016 sind die EAU-Leitlinien zum Prostatakarzinom in aktualisierter Form veröffentlicht. Zum nicht oder nur mild symptomatischen mCRPC stehen seitdem in der Erstlinientherapie mehrere Wirkstoffe zur Verfügung. Prof. Margitta Retz, TU München, und Dr. Martin Bögemann, Uniklinikum Münster, nahmen in einer Presseveranstaltung der JanssenCilag AG die Therapiewahl unter Alltagsbedingungen in den Blick, sprachen die Lücken in den LL-Empfehlungen an und legten Real-World-Daten zum tatsächlichen Therapieverlauf vor.

Niedergelassene Urologen würden Prof. Margitta Retz zufolge viel zu sehr mit den Leitlinien alleingelassen. Nachdrücklich appellierte Retz, bei der Wahl des Hormontherapeutikums nicht nur auf Überlebensraten zu achten. Gerade beim mCRPC, wo in 90% der Fälle radiologisch Knochenmetastasen nachzuweisen seien, sei die Zeit bis zum ersten skelettalen Ereignis (SRE) ein wichtiger prognostischer Faktor. Hier sprächen Metaanalysen deutlich für einen Vorteil von Abirateronacetat (3). Retz appellierte in diesem Zusammenhang an die Kollegen, bei der Therapiewahl die

Bildgebung nicht zu vernachlässigen. Sie erlebe, dass bei Niedergelassenen ungern Bildgebung gemacht würde. Erst wenn der Patient SRE-Symptome aufweise, würde er an die Klinik überwiesen. Ihrer Erfahrung nach reiche es zudem nicht, dass sich der behandelnde Urologe auf die Beschreibung der Radiologen verlässt: „Sie müssen sich die Bilder selbst ansehen!“

Einen Abgleich der Ergebnisse der Abirateron-Zulassungsstudie mit den Therapieverläufen im Klinikalltag nahm sich Dr. Martin Bögemann vor: Seine

sogenannten Real-World-Daten entstanden aus einer retrospektiven Analyse von Patientenakten aus Belgien, Frankreich, Deutschland und Großbritannien. Die nicht oder mild symptomatischen mCRPC-Patienten hatten in der Erstlinientherapie Abirateron plus Prednison/Prednisolon erhalten, im Gegensatz zur Studie spiegelte das Kollektiv aber den Klinikalltag wider und schloss somit auch Patienten mit ECOG-Status ≥ 2 und mit Viszeralmetastasen ein. Dennoch entsprach das mediane radiologische PFS den Werten aus der Zulassungsstudie. Wenn auch ein direkter Vergleich zwischen beiden Studien nicht zulässig sei: Für Bögemann halten die modernen Hormontherapeutika im klinischen Alltag das, was sie unter den Bedingungen der Zulassungsstudie versprochen, „und das war so nicht zu erwarten.“ ■