

Multimodale Prostatakarzinom-Therapie

# Hohe Progressionsfreiheit nach LDR-Brachytherapie

J. Zimmermann, C. Moustakis, T. Bruns, M. Heitz, H. Hollberg, O. Netzbandt, R. Osieka, J. Sablotny, B. Wiechmann, M. Kurzidem, S. Fernandez de la Maza, R. Tauber

**Die mittels transrektalem Ultraschall kontrollierte LDR-Brachytherapie ist eine seit fast 30 Jahren bekannte Behandlungsmethode für verschiedene Stadien des nicht-metastasierten Prostatakarzinoms. In den frühen Tumorstadien (Niedrig-Risiko-Profil) ist sie mittlerweile weltweit etabliert, auch in Deutschland wird sie dafür in der S3-Leitlinie erwähnt. Wir haben die Ergebnisse der LDR-Brachytherapie mit Iod-125-Seeds an 1.187 Patienten nach 60 Monaten untersucht – als Monotherapie und in Kombination mit externer Bestrahlung und/oder Hormonablation.**

In den lokal fortgeschrittenen PCa-Tumorstadien wird die Stellung der LDR-Brachytherapie (=Permanente Seed-Implantation, PSI) unterschiedlich beurteilt. Beim Vorliegen eines mittleren Progressionsrisikos wird sie in der Regel noch als Monotherapie durchgeführt, im Hoch-Risiko-Stadium erfolgt sie in der Regel in Kombination mit einer vorherigen oder anschließenden perkutanen Bestrahlung (EBRT) von 45–50,4 Gy, mitunter unter Hinzunahme einer begleitenden Hormontherapie. Je nach fachpolitischer Situation wird ihr jedoch in den fortgeschrittenen Stadien mitunter der Wirksamkeitsnachweis versagt, da noch zu wenig konkrete Erfahrung bzw. langfristige Therapieergebnisse vorliegen würden.

Bereits die Empfehlungen der Europäischen Fachgesellschaften ESTRO/EAU/EORTC aus dem Jahr 2000 sprechen sich jedoch in fortgeschrittenen Tumorstadien für die Durchführung einer multimodalen Therapie (PSI + EBRT + -ADT) aus, ebenfalls die aktuellen Empfehlungen der American Brachytherapy Society von 2012 und mittlerweile auch die Empfehlungen des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) von 2016.

## Material und Methoden

Zwischen 6/2002 und 6/2010 (vor Inkrafttreten der S3-Leitlinie) wurden 1.187 Patienten aufgrund eines lo-

kalisierten Prostatakarzinoms ohne Nachweis von Lymphknoten- oder Fernmetastasen (N0M0) mit einer LDR-Brachytherapie in kurativer Intention behandelt. Der Begriff „kurative Intention“ beinhaltet alle Patienten, bei denen die PSI innerhalb von 6 Monaten (180 Tage) nach Erstellung der primären Histologie erfolgte. Patienten nach aktiver Überwachung wurden somit in dieser Auswertung nicht erfasst. Es handelte sich bei allen Patienten um eine transperineale Prozedur.

Es erfolgte ein Monitoring mit transrektalem Ultraschall, bis 2005 unter fortlaufender Kontrolle der Z-Achse durch eine Röntgendurchleuchtung, ab 1/2006 ausschließlich ultraschallbasiert als Real-Time-Planung. Bei allen Patienten wurden Iod-125-Seeds in Kettenform als sogenannte STRANDS verwendet.

Die Zieldosis D90 wurde bei alleiniger LDR-Brachytherapie (Referenzdosis 145 Gy, n=905) auf 180 Gy festgesetzt, bei multimodaler Therapie (Referenzdosis 108 Gy, n=153) auf 130 Gy. Im Falle einer multimodalen Therapie erfolgte die perkutane Bestrahlung mit einer Dosis von 45 bis 50,4 Gy auf die erweiterte Prostataregion einschließlich der Samenblasen. Bei multimodaler Therapie erfolgte als erstes die Seed-Implantation, drei Monate später gefolgt von der exter-

nen Bestrahlung. Eine Hormontherapie mit unterschiedlichen Präparaten und Einnahmedauer erhielten 281 Patienten, teilweise als neoadjuvante Therapie zum Downsizing einer initial vergrößerten Prostata, teilweise als adjuvante onkologische Therapie für einen Zeitraum von 6 bis 24 Monaten.

## Datensätze von 1.058 Patienten in der Auswertung

Bei 1.127 Patienten ist der konkrete Verlauf zum Zeitpunkt „60 Monate nach Therapie“ bekannt gewesen, 60 (5,05 %) waren somit als „lost to follow-up“ zu markieren. Der letzte zu ermittelnde PSA-Wert bei den „lost to follow-up“-Patienten lag im Durchschnitt (Mean) bei 0,97 ng/ml (Spanne 0,01–8,90), ein PSA > 2 ng/ml wurde bei 9 Patienten aus dieser Gruppe beobachtet. 69 Patienten (5,8 %) waren vor Erreichen der 60-Monats-spanne verstorben. 6 Patienten waren am Prostatakarzinom verstorben, 63 an anderen Todesursachen.

Nach Bereinigung des Rohdatensatzes durch verlorene und verstorbene Patienten verblieben 1.058 Patienten in dem auszuwertenden Datensatz. Bei ihnen wurde der onkologische Remissionsstatus nach 60 Monaten bestimmt. Als Hauptdefinition galt die sogenannte Phoenix-Definition (Cut-Off-Nadir + 2 ng/ml), als Nebendefinition die Durchführung bzw. der Beginn einer jeglichen onkologisch wirksamen Therapie innerhalb der ersten 60 Monate (Salvage-RPE, Salvage-Brachytherapie, Salvage-Hormontherapie).

## Parameter für die Auswertung

Auswertungsparameter waren die klinischen Parameter klinisches Tumorstadium, initialer PSA-Wert und Gleason-Score gemäß dem histologischen Präparat. Weitere Auswertungsparameter umfassten alternative Risikodefinitionen wie die Klassifikation nach Mt. Sinai, Seattle/MSKCC und die aktuelle NCCN-Einteilung, wie

sie auch in der aktuellen ABS-Guideline von 2012 verwendet wird.

Da im Gegensatz zum Gleason-Score und dem PSA-Wert der in alle Klassifikationssysteme eingehende klinische Tastbefund (cT) hohen subjektiven Schwankungen unterworfen ist, wurde eine zusätzliche Auswertung nach dem NCCN-Schema unter Benutzung des sich aus der in der Histologie ergebenden Tumorstadiums (Verteilung der positiven Stanzproben) durchgeführt. Diese Analyse wurde auch einer weiterführenden Subgruppenanalyse unterzogen. Die Ergebnisse der Subgruppen wurden mit den Vorhersagewerten der Kattan-Nomogramme für organbegrenztetumorwachstum, Risiko des Lymphknotenbefalls, Risiko des Samenblasenbefalls und den statistischen Outcome-Vorhersagen 5 Jahre nach alleiniger perkutaner Bestrahlung mit 72 Gy bzw. radikaler Prostatektomie verglichen.

### Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. 66 Patienten (6,24 %) wiesen einen biochemischen Progress auf. 34 (3,21 %) zeigten als Ursache des Progresses eine distante Metastasierung, 4 (0,28 %) ein Rezidiv im Lymphabfluss, 12 (1,13 %) ein Lokalrezidiv in der Prostata und 1 Patient (0,09 %) ein Samenblasenrezidiv. Bei 15 (1,51 %) wurde eine Salvage-Hormontherapie begonnen, ohne dass eine vorherige Detaildiagnostik möglich war. Die tumorspezifische Überlebensrate betrug 99,5 %. Das Gesamtüberleben liegt bei 93,9 %, während der für das Kollektiv gemittelte Vorhersagewert gemäß den altersadaptierten Sterbetafeln des Statistischen Bundesamts lediglich bei 85,12 % gelegen wäre.

### Auswertung nach Risikogruppen

Gemäß der in Deutschland üblichen Einteilung nach der d'Amico-Klassifikation betrug das biochemisch-

Ergebnisse nach Risikogruppen		
Klinische Risikogruppen	n	davon progressionsfrei n (%)
<b>d'Amico</b>		
Low Risk	496	483 (97,4 %)
IM Risk	365	335 (91,8 %)
High Risk	197	173 (87,8 %)
<b>Mt. Sinai</b>		
Low Risk	496	483 (97,4 %)
IM Risk	281	257 (91,5 %)
High Risk	281	251 (89,3 %)
<b>Seattle/MSKCC</b>		
Low Risk	558	538 (96,4 %)
IM Risk	338	312 (92,3 %)
High Risk	162	141 (87,0 %)
<b>NCCN (klinisch)</b>		
Low Risk	496	483 (97,4 %)
IM Risk ALL	486	449 (92,4 %)
IM Risk (fav)	347	324 (93,4 %)
IM Risk (unfav)	139	125 (89,9 %)
High Risk	76	59 (77,6 %)
<b>NCCN (auf Biopsie-Basis)</b>		
Low Risk	320	309 (96,6 %)
IM Risk ALL	648	608 (93,8 %)
IM Risk (fav)	468	448 (95,7 %)
IM Risk (unfav)	180	160 (88,9 %)
High Risk	90	75 (83,3 %)

**Tab. 1: Bei der Auswertung nach unterschiedlichen Klassifikationssystemen ergaben sich nur geringe prozentuale Abweichungen.**

progressionsfreie-Überleben in der Niedrig-Risiko-Gruppe 97,4 %, in der intermediären Risikogruppe 91,8 % und in der Hoch-Risiko-Gruppe 87,8 %. Nur geringe Abweichungen in den prozentualen Ergebniswerten hiervon zeigt sich bei Auswertung nach alternativ in der Literatur gebräuchlichen Klassifikationssystemen, obwohl teilweise ein beachtlicher Patientenshift zwischen den Subgruppen stattfindet. Bei Anwen-

Ergebnisse nach klinischen und histologischen Risikoparametern		
Klinische Parameter	n	davon progressionsfrei n (%)
<b>Klinisches Tumorstadium</b>		
cT1a/b	6	6 (100 %)
cT1c	577	548 (94,98 %)
cT2a	197	186 (94,42 %)
cT2b	131	118 (90,08 %)
cT2c	145	133 (91,72 %)
≥ cT3	2	0 (0 %)
<b>Pathologische Klassifikation</b>		
pT1a/b	10	10 (100 %)
pT2a	422	404 (95,73 %)
pT2b	285	267 (93,68 %)
pT2c	340	310 (91,18 %)
≥ pT3	1	0 (0 %)
<b>Gleason-Summe</b>		
3, 4, 5 (altes System)	119	112 (94,12 %)
6	588	565 (96,09 %)
7 (all) Mono	230	213 (92,61 %)
7 (all) + EBRT/ADT	73	61 (83,56 %)
7 (a) Mono	197	186 (94,42 %)
7 (a) + EBRT/ADT	38	34 (89,47 %)
7 (b) Mono	33	27 (81,82 %)
7 (b) + EBRT/ADT	35	27 (77,14 %)
8, 9, 10	48	40 (83,33 %)
<b>Initialer PSA-Wert</b>		
< 2ng/ml	20	19 (95,00 %)
≥ 2 – < 4 ng/ml	82	81 (98,78 %)
≥ 4 – < 6 ng/ml	370	357 (96,49 %)
≥ 6 – < 10 ng/ml	379	351 (92,61 %)
≥ 10 – < 15	119	109 (91,60 %)
≥ 15 – < 20	49	44 (89,80 %)
≥ 20 – < 40 ng/ml	29	23 (79,31 %)
≥ 40 ng/ml	10	7 (70,00 %)

**Tab. 2: Vor allem der Gleason-Score dokumentiert die hohen Raten der Progressionsfreiheit unter der LDR-Brachytherapie.**

dung der NCCN-Einteilung ist ein leichter Unterschied zwischen den Patienten im günstigen Intermediär-Stadium (93,4 %) vs. den Patienten im ungünstigen Intermediär-Stadium (89,9 %) zu erkennen. Relevant ist in der NCCN-Einteilung der Unterschied zwischen dem ungünstigen Intermediär-Stadium und dem Hoch-Risiko-Stadium (77,6 %).

## Auswertung nach Tumorstadium

Der Einfluss des klinischen Tumorstadiums ist offensichtlich gering. Die als günstig betrachteten Stadien cT1c (94,98 %) und cT2a (94,42 %) liegen im 5-Jahres-Outcome nur unwesentlich besser als die ungünstigen Stadien cT2b (90,08 %) und cT2c (91,72 %). Dies ist insbesondere im Hinblick auf den Einfluss dieses Parameters auf die Risikogruppeneinteilung relevant, denn durch ein cT2c-Stadium wird auch bei Vorliegen sonst günstiger Parameter ein Hoch-Risiko-Stadium definiert.

Bei Auswertung nach dem initialen PSA-Wert zeigt sich ein Unterschied von 94,95 % (iPSA < 10 ng/ml) vs. 91,07 % (iPSA 10–20 ng/ml) vs. 76,92 % (iPSA > 20 ng/ml). PSA-negative Tumoren (< 2 ng/ml) haben mit 95,0 % eine geringfügig schlechtere Prognose als iPSA-Werte von 2–4 ng/ml (98,78 %) bzw. 4–6 ng/ml (96,49 %).

## Auswertung nach Gleason-Score

Am interessantesten ist die Auswertung nach dem Gleason-Score, wobei zu bemerken ist, dass – wie allerorten üblich – unterschiedliche Scoringssysteme zum Einsatz kamen. Nach dem alten Gleason-Scoring mit einer Summe von 3, 4 oder 5 Punkten lag die Progressionsfreiheitsrate bei 94,12 %, bei Gleason 3+3=6 bei 96,09 % und bei Gleason 7a bei 93,62 %. Die höheren Gleason-Summen zeigten keine signifikanten Unterschiede: Gleason 7b liegt bei 79,41 %, Gleason 8 bei 80,6 %, Gleason 9 bei 84,62 % und

Gleason 10 erstaunlicherweise bei 100 % Progressionsfreiheit, wobei nur 4 Patienten in diesem Kollektiv einen Gleason 10 aufwiesen.

Bei Gleason 7 (a wie b) fällt auf, dass die alleinige LDR-Brachytherapie zu scheinbar besseren Ergebnissen führt als die multimodale Kombination aus LDR-Brachytherapie und externer Nachbestrahlung. Diese auf den ersten Blick widersprüchliche Aussage ist zu erklären, wenn das initiale Progressionsrisiko als weiterer Beurteilungsparameter herangezogen wird.

## Diskussion

Grundlage der hier gezeigten Behandlungsergebnisse waren Behandlungen zwischen 2002 und 2010. Sie beinhalten vollumfänglich auch die persönliche wie institutionelle Lernkurve. Da es sich um Alltagsbedingungen handelte, war das zugrundeliegende Patientenkollektiv sehr heterogen. Dies zeigte sich am besten in der sehr variablen Applikationstechnik der Hormontherapie, die vor allem von den Verschreibungsvorlieben der behandelnden Urologen beeinflusst wurde. Diese wurde mit vielen unterschiedlichen Präparaten durchgeführt, teils neoadjuvant, teils adjuvant über unterschiedliche Zeiträume. Auf eine Detailauswertung in ADT-Subgruppen war daher verzichtet worden. Auch waren subjektive Patientenpräferenzen zu berücksichtigen, aus Alters- wie auch aus Potenserhaltungsgründen war mitunter – vor allem auf eindeutigen Patientenwunsch – statt einer multimodalen Therapie eine alleinige LDR-Brachytherapie durchgeführt worden.

All diese Faktoren hatten jedoch keinen wesentlichen Einfluss auf die Behandlungsergebnisse. Diese wurden bewusst in Form einer punktuellen 5-Jahres-Statistik dargestellt, um eine Korrelation zu den prädiktiven Nomogrammen von Kattan et al. aus dem MSKCC (New York, USA) herstellen zu können. Unsere Subgruppenergebnisse zeigen, dass eine Interpretation

ohne eine solche „Normierung“ mitunter zu unzulässigen Detailschlussfolgerungen führen würde.

Gerade unter diesen Alltagsbedingungen zeigen die Ergebnisse in allen Subgruppen, dass die LDR-Brachytherapie und die auf ihr basierenden multimodalen Therapiekonzepte äußerst effektiv in der lokalen Tumorkontrolle des Prostatakarzinoms sind. Die nachgewiesene lokale Rezidivrate lag gerade einmal bei 1,13 % des Gesamtkollektivs. Dieser Umstand wie auch der Umstand, dass die biochemische Kontrolle um oft 30–50 % oberhalb der von Kattan prädierten Wahrscheinlichkeit eines noch organbegrenzten Wachstums lag, zeigt, dass unsere Behandlungsstrategie nicht nur in der Lage ist, intraprostatiche Tumoranteile sehr sicher zu vernichten, sondern sie sich auch hervorragend zur Vernichtung perikapsulärer Tumoranteile eignet.

## Fazit

Dass die LDR-Brachytherapie allein oder als zentraler Bestandteil eines multimodalen Therapiekonzeptes scheint manch anderen Methoden bezüglich ihres onkologischen Outcomes überlegen zu sein, in jedem Fall aber ist sie mindestens gleichwertig. Nach dem bedauerlichen Scheitern der PREFERE-Studie erscheint es aus unserer Sicht daher möglich, in künftig geplanten Studien auch Patienten mit einem initial ungünstigeren Risikoprofil in die Brachytherapie-Behandlungssarme einzuschließen.

## Literatur beim Verfasser



### Korrespondenzautor

Dr. med.  
Jörg Zimmermann

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