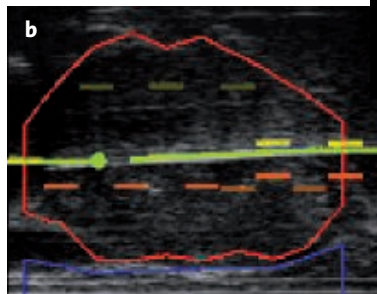


Brachytherapie des Prostatakarzinoms

Mit moderner Technik in allen Tumorstadien effektiv

J. S. ZIMMERMANN

Die Erinnerung an die offenen intraoperativen Brachytherapie-Techniken der 60er- und 70er-Jahre haben zu noch heute gängigen Vorurteilen gegenüber dieser Technik beigetragen. Neue Studien zeigen aber, dass die Ergebnisse der modernen Brachytherapie-Methoden in allen Stadien eine ernsthafte Alternative zur Prostatektomie sind.



© J. Zimmermann, Hamburg

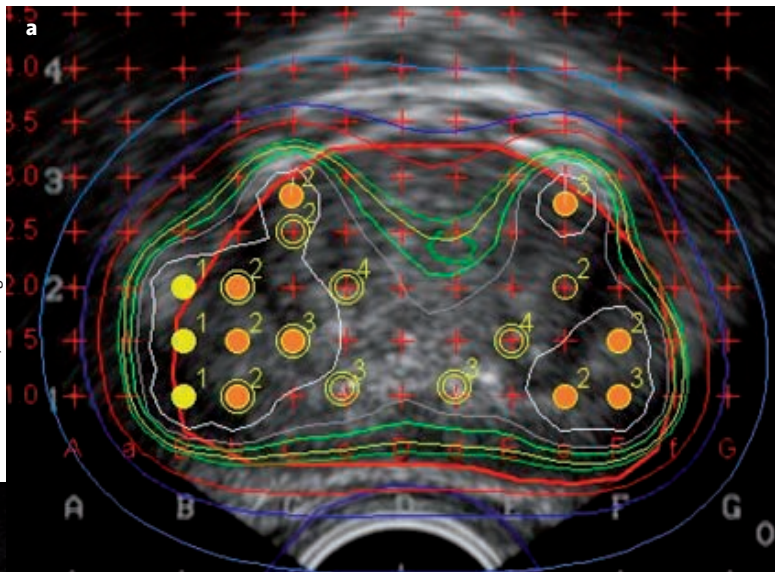


Abbildung 1a: Intraoperative intensitätsmodulierte Bestrahlungsplanung: durch zusätzliche kapselnah gesetzte Seeds (gelb) kann der Sicherheitsraum (dünne rote Linie) auf 8–10 mm über die Prostatakapsel ausgedehnt werden;
1b: Intraoperative Real-Time-Verifikation des Bestrahlungsplans (Online-Planung): Abgleich der Positionsnadeln und Vorgabe der longitudinalen Seedpositionen.

Als Brachytherapie wird ein Verfahren der Strahlenheilkunde bezeichnet, bei dem sich die Quelle, die die ionisierende Strahlung emittiert, unmittelbar am oder sogar im Körper des Patienten befindet (griech. brachy: kurz, nah).

Der erste Bericht über eine Brachytherapie beim Prostatakarzinom geht auf Hugh H. Young, den Begründer der radikalen Prostatektomie, zurück. Zwischen 1904 und 1926 führte er im Johns Hopkins Hospital in Baltimore 26 radikale Prostatektomien durch. 1917 publizierte er im Journal of Urology seine ersten Erfahrungen mit transurethralen Radiumtherapien an 66 Patienten, bis

1927 folgten 500 weitere fraktionierte Behandlungen.

In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts (bis etwa 1983) wurden oftmals interstitielle Implantationen mit Iod¹²⁵- oder Gold(Au¹⁹⁸)-Seeds bzw. Iridium¹⁹²-Drähten durchgeführt. Hierbei wählte man einen intraperitonealen Zugang mit offenem Bauchschnitt, seltener einen transperinealen Zugang. Die Verteilung der Strahler erfolgte nach Standardtabellen und der Erfahrung des Operateurs.

Die onkologischen Ergebnisse dieser Ära waren in der Regel aufgrund der oft völlig inadäquaten Strahlenverteilung in der Prostata schlecht, die Nebenwir-

kungen hoch. Aus dieser Zeit stammen viele noch heute gängige Vorurteile gegenüber der interstitiellen Brachytherapie beim Prostatakarzinom.

Die brachytherapeutische Neuzeit wurde eingeleitet durch H. Holm, einen dänischen Urologen, der 1983 erstmals die heute gebräuchliche Vorgehensweise der transrektalen Ultraschalltechnik für eine Brachytherapie beschrieb [Holm 1983].

Die weiteren und bis heute andauernden Entwicklungen der Brachytherapie zur Behandlung des Prostatakarzinoms gehen im Ursprung auf die Gruppen in Seattle (USA) und Kiel (Deutschland) zurück. Während in

Seattle der transrektale Ultraschall zur Verbesserung der Seedimplantation (LDR-Brachytherapie) aufgegriffen und weiterentwickelt wurde [Blasko 1987], begann die Kieler Gruppe mit der HDR-Brachytherapie (Afterloading) beim Prostatakarzinom in Kombination mit einer externen Bestrahlung [Bertermann 1987].

Moderne Techniken der Brachytherapie

Die Brachytherapie des Prostatakarzinoms ist mit sehr unterschiedlichen Techniken beschrieben worden.

- Unterschiede bestehen vor allem in der
- Art des Strahlers (Energie, Halbwertszeit, Ordnungszahl),
- Stärke der Strahlenquellen,
- Dosis, Dosisleistung, Fraktionierung und Bestrahlungszeit.

In der Praxis unterscheidet man die Low-Dose-Rate(LDR)-Brachytherapie mit schwach radioaktiven Strahlern (Synonyme: Seedimplantation, Permanente

Brachytherapie) von der High-Dose-Rate(HDR)-Brachytherapie mit sehr stark radioaktiven Strahlern (Synonyme: Afterloading, temporäre Brachytherapie).

Die unterschiedlichen physikalischen und technischen Eigenschaften der verschiedenen Quellen führen zu erheblich unterschiedlichen Applikationstechniken und zu unterschiedlichen Biologischen Äquivalenzdosen (BED). In Tabelle 1 sind die resultierenden BED-Werte für verschiedene Fraktionierungsrhythmen gegenübergestellt.

Allen Brachytherapieverfahren ist die physikalische Eigenart gemeinsam, dass sie – anders als die externe Bestrahlung (EBRT – external beam radiation therapy), die zu sehr homogenen Dosisverteilungen führt – sehr inhomogene Dosisverteilungen im Zielgebiet erzeugt. Dies kann bei der Bestrahlungsplanung durch entsprechende Dosisüberhöhungen z.B. im Tumorbereich gezielt ausgenutzt werden. Das periprostatiche Gewebe wird mit erfasst. Da ein eventuelles peripros-

tatisches Tumorwachstum in der Regel auf die ersten Millimeter um die Organ-kapsel beschränkt ist (Tab. 2), ist ein kapselinfiltrierendes oder gering kapsel-überschreitendes Krebswachstum für eine adäquat geplante Brachytherapie keine Kontraindikation [Davis 1999]. Im Gegenteil: Die onkologische Sicherheit im Vergleich zu nerverhaltenden Operationstechniken wird verbessert.

LDR-Brachytherapie

Die LDR-Brachytherapie wird am häufigsten mit Iod¹²⁵-Strahlern durchgeführt. Alternativ kommen Palladium¹⁰³ und neuerdings Caesium¹³¹ zum Einsatz. Alle Strahler werden mit einem einmaligen minimalinvasiven Eingriff in den Patienten millimetergenau eingesetzt. Bestrahlungszeit und Dosis ergeben sich aus den physikalischen Eigenschaften des verwendeten Radionuklids, z.B. aus der nuklidspezifischen Halbwertszeit und der spezifischen Aktivität.

Bei der LDR-Brachytherapie handelt es sich um eine nicht fraktionierte, kontinuierliche Bestrahlung. In der Regel erfolgt die Behandlung als Monotherapie, d.h. ohne zusätzliche perkutane Bestrahlung. In fortgeschrittenen Tumorsituationen wird die LDR-Brachytherapie jedoch auch sehr erfolgreich mit einer externen Bestrahlung kombiniert. Beide Verfahren werden dabei in ihrer jeweiligen Dosierung an die Kombinationssituation angepasst. Den bislang besten Überblick über die gängigen Indikationen und Verfahrensweisen bieten die europäischen Empfehlungen der Fachgesellschaften EAU, ESTRO und EORTC [Ash 2000].

Technik: Das Zielvolumen (= zu bestrahlendes Gebiet) umfasst die gesamte Prostata, den Ansatz der Samenblasen und abhängig von der Seedverteilung die periprostatichen Areale mit einem Sicherheitssaum von 2–15 mm um die Prostata herum. Letzteres ist wichtig, da das Prostatakarzinom bereits in frühen Stadien in 20–50% der Fälle zu einem periprostatichen Wachstum neigt. Als bildgebender Standard bei der LDR-Brachytherapie gilt heute die transrektale Ultraschalltechnik.

Tabelle 1

Biologische Äquivalenzdosen (Gy) bei externer Bestrahlung (EBRT) bzw. Brachytherapie

Therapie	BED an der Referenzisodosis (Gy)	BED in peripherer Zone ca. (Gy)	BED periurethral ca. (Gy)
EBRT 72 Gy (40 x 1,8 Gy)	136,8	136,8	136,8
EBRT 45 Gy (25 x 1,8 Gy)	85,5	85,5	85,5
Iod 125 Seeds 145 Gy	152,4	319,5	214,0
Iod 125 Seeds 108 Gy	112,1	232,4	157,88
HDR 2 x 9 Gy	99	255	80
EBRT 45 Gy + 108 Gy Seeds	237,9	317,9	243,4
EBRT 45 Gy + 2 x 9 Gy HDR	184,5	340,5	165,5

Tabelle 2

Radiale Ausdehnung der extrakapsulären Tumoranteile*

Institution	Radialer Abstand von der Kapsel		
	Mittel (mm)	Median (mm)	Maximum (mm)
Mayo Clinic	0,8	0,5	4,4
Cleveland Clinic	1,7	1,1	10,0
Baylor	2,93	2,0	12,0

* Merrick 2005

Es wird unterschieden zwischen einer präoperativen und intraoperativen Bestrahlungsplanung. Den heute aktuellen Stand der Medizintechnik definiert die sog. intraoperative Online-Planung (auch Real-Time-Technik genannt, Abb. 1 und 2). Diese ermöglicht bereits intraoperativ eine exakte Kontrolle und ggf. Korrektur der applizierten Dosisverteilung und ist daher den Vorplanungstechniken deutlich überlegen, bei denen die Dosisverteilung erst nach der computertomografiegestützten Nachkontrolle nach einigen Wochen bekannt ist [Zelevsky 2003].

Die Seedverteilung wird (aufgrund der Empfehlungen der Fachgesellschaften noch unabhängig von der Art der Bestrahlungsplanung und -dokumentation) 4–6 Wochen nach der Implantation mithilfe einer Computertomografie dokumentiert. Aus den Positionen der Seeds in Bezug auf das Zielvolumen lässt sich die Dosisverteilung errechnen und damit überprüfen, ob das zu behandelnde Gewebe auch ausreichend bestrahlt wird. Ist dies nicht der Fall, ist im Einzelfall zu prüfen, ob eine Nachimplantation von Seeds oder eine zusätzliche externe Bestrahlung erfolgen muss. Aufgrund der manchmal ungenügenden Darstellung der Prostatakapsel im CT wird vermehrt über den Einsatz der MRT oder des TRUS (mit oder ohne Bildfusion zu den CT-Daten) zur Nachkontrolle diskutiert.

Seit etwa 1995 sind zusätzlich zu den seit langem bekannten Einzelseeds (Loose Seeds) auch Systeme im Einsatz, bei denen Seeds z.B. durch Vicrylgeflechte miteinander verbunden sind (sog. STRANDS). Hierdurch konnte die Wahrscheinlichkeit einer (klinisch im Übrigen inapparenten) Seedembolie in andere Organe (z.B. Lunge) von etwa 20–30% bei Loose Seeds auf nahezu 0% reduziert werden. Durch den Einsatz der STRANDS änderte sich auch das mögliche Behandlungsvolumen. Auch bei periprostatischer Positionierung bleiben die Seedpositionen konstant und können dadurch auch extraprostatische Tumorteile zuverlässig bestrahlen.

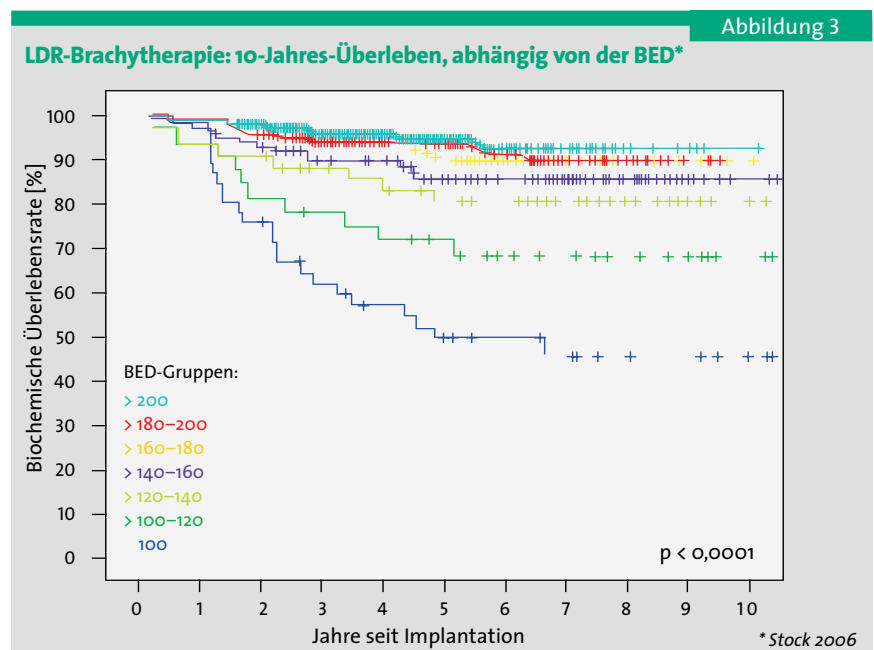
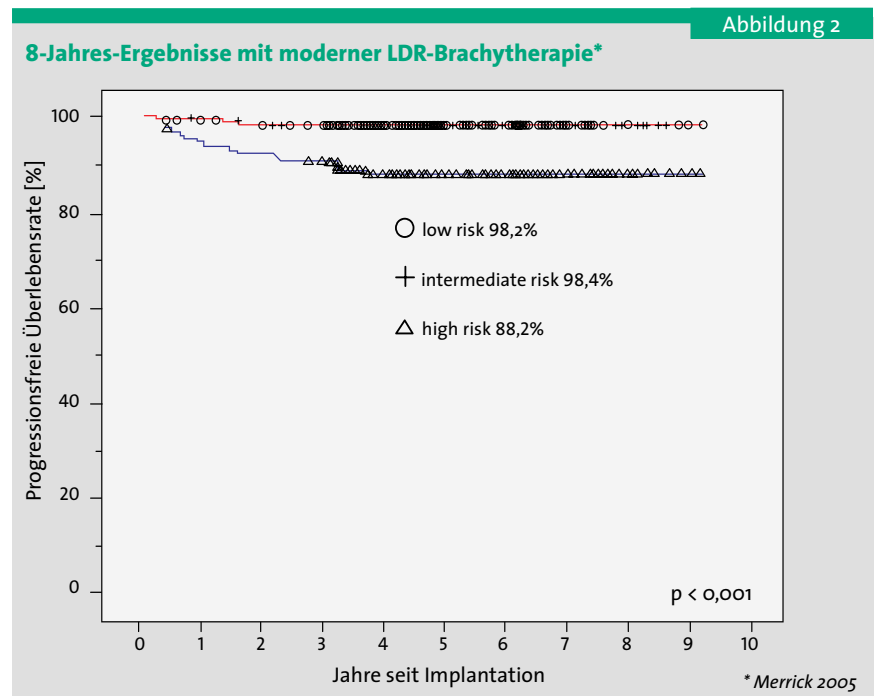
Der Gesamtprozess einer LDR-Brachytherapie beim Prostatakarzinom ist ausgesprochen komplexer Natur. Zahl-

reiche klinische und technische Komponenten müssen aufeinander abgestimmt werden, um bestmögliche Ergebnisse zu erhalten. Die Vorgehensweisen können sich auch in großen Zentren in vielen Details erheblich unterscheiden. Es hat daher lange Zeit in Anspruch genommen, bis auf europäischer Ebene entsprechende

Leitlinien zum technischen Vorgehen konsensfähig waren [Salembier 2007].

HDR-Brachytherapie

Die HDR-Brachytherapie wird in der Regel als Kombinationstherapie (d.h. zusammen mit einer externen Bestrahlung) eingesetzt. Aufgrund ihres strahlenbiolo-

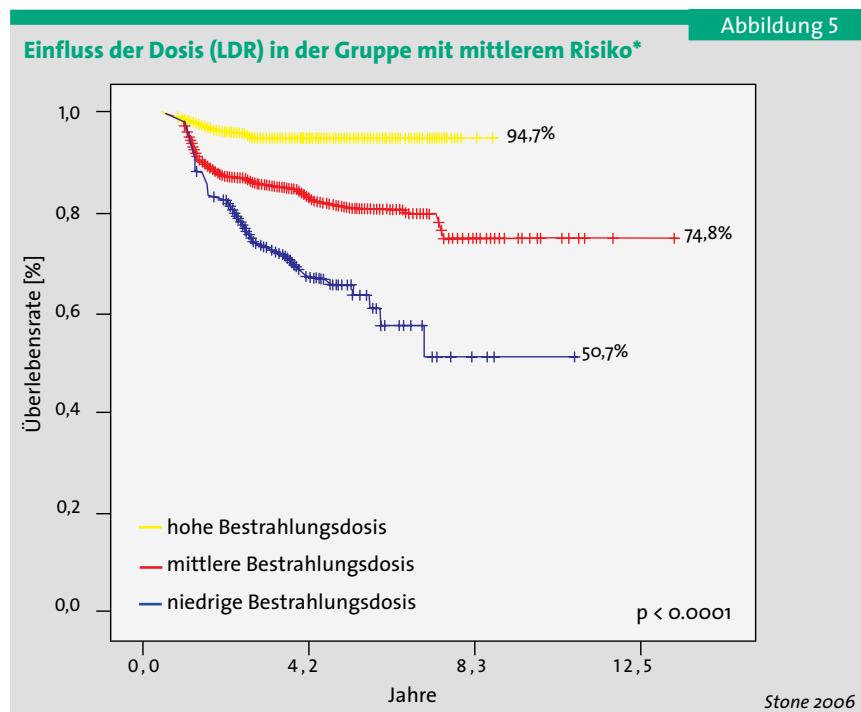
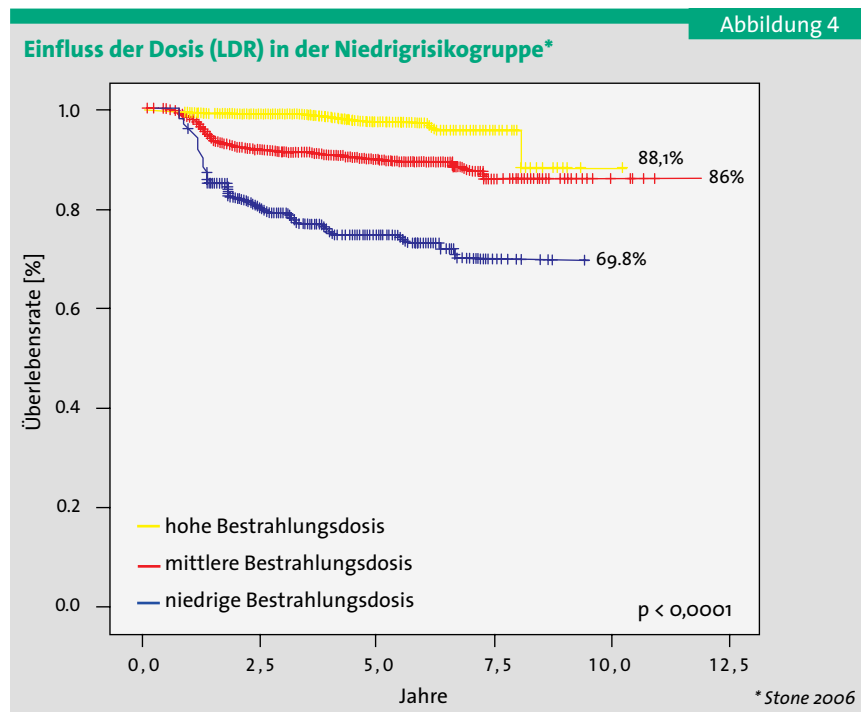


gisch differenten Nebenwirkungsprofils (zu erwartende Spättoxizitäten) wird die HDR-Brachytherapie grundsätzlich fraktioniert verabreicht. Hierbei sind mehrere Eingriffe (2–4, jeweils mit Narkose)

zuzüglich einer fraktionierten perkutanen Bestrahlung über einen Zeitraum von 5–6 Wochen notwendig.

Die alleinige HDR-Brachytherapie ist beim Prostatakarzinom bislang nicht

etabliert, obwohl es einige Phase-I-Studien hierzu gibt. Sie wird dann entweder als klassische HDR-Therapie (Quellenstärke 5–10 Ci) oder aber als sog. Pulse-Dose-Rate (PDR)-Brachytherapie (Quellenstärke 0,5–1 Ci) durchgeführt.



► **Technik:** Die HDR-Brachytherapie muss aufgrund der hohen Energie des verwendeten Iridiumstrahlers in mehreren Sitzungen fraktioniert erfolgen, weil sonst entweder die biologisch wirksame Dosis in der Prostata zu gering oder an den umliegenden Risikostrukturen (Enddarm, Blase) zu hoch wäre. Zu Beginn der jeweiligen Behandlungssitzung steht die Bildgebung der Prostata, die i.d.R. durch einen transrektalen Ultraschall erfolgt. Alternativ ist die bildgebende Bestrahlungsplanung durch CT oder MRT möglich.

Im Bestrahlungsplan werden die Positionen der Bestrahlungsnadeln bestimmt und die gewünschte Dosisverteilung festgelegt. Da für die gesamte Behandlung nur eine einzige, sehr starke Bestrahlungsquelle zur Verfügung steht, werden computerunterstützt entsprechend der gewünschten Dosisverteilung sog. „Haltepositionen“ und „Haltezeiten“ in den einzelnen Nadeln berechnet. Das Afterloading-Gerät wird mit den einzelnen Nadeln verbunden und die an einen langen Draht angeschweißte Iridiumquelle punktgenau durch die Nadeln gesteuert, bis die gewünschte Dosisverteilung erreicht ist.

Eine Kontrolle der tatsächlichen Bestrahlungsdosis, wie dies von der LDR-Brachytherapie bekannt ist, ist bei der HDR-Brachytherapie nicht möglich, da die einzelnen tatsächlichen Quellenpositionen bisher nicht visualisierbar sind. Aufwändige indirekte Qualitätskontrollen der Bestrahlungsparameter sollen diese Unsicherheit ausgleichen.

Um dem Patienten nicht mehrere Narkosen zuzumuten, wird bei der alleinigen HDR- und PDR-Brachytherapie versucht, in beispielsweise stündlichem Rhythmus eine jeweils kleine Bestrahlungsdosis zu applizieren, bis nach 1–2 Tagen die gewünschte Gesamtdosis erreicht ist. Hierfür ist über den gesamten Zeitraum eine komplette Immobilisie-

zung des Patienten mit den intraperineal liegenden Bestrahlungsnadeln erforderlich.

Ergebnisse High-Dose versus Low-Dose

Obwohl die modernen LDR- und HDR-Brachytherapieverfahren Mitte der 80er Jahre nahezu zeitgleich entwickelt wurden, überwiegen die Publikationen zur Seedimplantation bei weitem.

Die Ergebnisse beider Brachytherapieverfahren zeigen in allen Risikogruppen (niedriges, mittleres und hohes Progressionsrisiko) eine hohe Effektivität. Die Ergebnisse der LDR-Brachytherapie wie auch der HDR-Brachytherapie sind abhängig vom Stadium der Tumorerkrankung.

► Ergebnisse der LDR-Brachytherapie

Die Ergebnisse der 1988 und 1989 in Seattle behandelten Patienten belegen eine langfristige (10 Jahre) PSA-Kontrolle bei n = 125 Niedrigrisikopatienten von 87% durch eine alleinige Seedimplantation [Grimm 2001]. Die Kombination aus Seedimplantation und externer Bestrahlung führt langfristig zu einer 15-Jahres-Überlebensrate von 85,8%, 80,3% bzw. 67,8% bei Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Progressionsrisiko [Sylvester 2007].

Aufgrund technischer Verbesserungen – im Wesentlichen im Dosierungskonzept und der Implantationstechnik – sind die 8–10-Jahresdaten noch besser. Merrick et al. berichten über 8-Jahres-Ergebnisse (bNED) von 98%, 98% bzw. 88% bei Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Progressionsrisiko (Abb. 2, S. 49). Es wird erwartet, dass auch die 15-Jahres-Ergebnisse besser sind als die initialen Ergebnisse aus Seattle [Merrick 2005].

R. Stock und N. Stone aus New York waren die ersten, die über einen Zusammenhang zwischen erreichter Bestrahlungsdosis D90 (Dosis, die 90% des Zielvolumens erfasst) und dem biochemischen Überleben berichteten. Patienten, bei denen eine Dosis D90 > 160 Gy erreicht wurde, überlebten signifikant besser. Eine kürzlich durchgeführte Nachanalyse ihrer Daten belegt für alle Erkrankungsstadien einen hochsignifi-

kanten Einfluss der biologisch äquivalenten Dosis BED auf das 10-Jahres-Überleben – unabhängig davon, ob eine alleinige Seedimplantation oder Kombinationsbehandlung durchgeführt wurde. Eine BED < 100 Gy, > 140–160 Gy bzw. > 200 Gy (Abb. 3, S. 49) führte zu einer biochemischen Überlebensrate von 46%, 85,5% bzw. 92% [Stock 2006].

Wurden die Daten nach initialem Risikoprofil und erreichter Dosis aufgeschlüsselt, zeigte sich, dass in der Niedrigrisikogruppe (Abb. 4) ein noch relativ geringer Einfluss der applizierten Dosis zu sehen war (88% vs. 69,8% bNED

nach 10 Jahren bei hoher vs. niedriger Dosis). Bei Patienten mit mittlerem Progressionsrisiko (Abb. 5) war der Einfluss einer hohen Dosis ausgeprägter (94,7% vs. 50,7 %) und sogar bei Patienten mit hohem Progressionsrisiko zeigte sich ein deutlicher Dosis-Wirkungseffekt (Abb. 6): 90,2% der Hochrisikopatienten mit hoher Bestrahlungsdosis, 63% mit mittlerer Dosis, aber nur 22,2% der Patienten mit niedriger Bestrahlungsdosis waren biochemisch nach 10 Jahren tumorfrei [Stone 2006].

Ergänzend sollte eine multizentrische Analyse die Frage klären, ob es

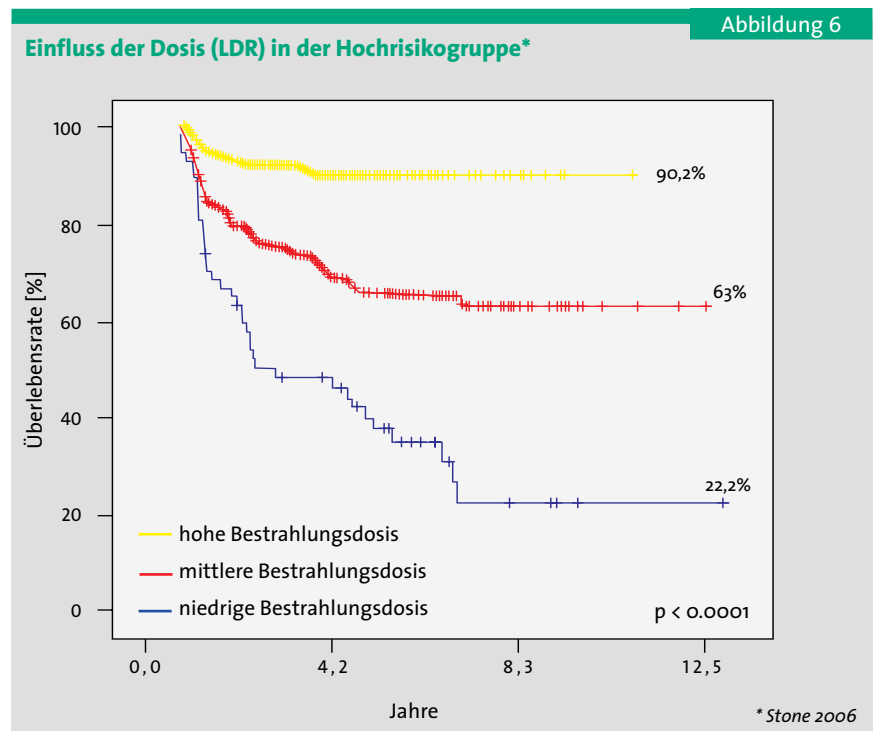


Tabelle 3

Ergebnisse HDR + EBRT bei niedrigem Progressionsrisiko

	N	HDR	EBRT	F/U	PSA-PFS
Eulau-Mate 2000	40	3–4 Gy x 4	50	6	96%
Galalae 2002	46	9 Gy x 2	40 Pr/50 Pelv	5	96%
Pellizzon 2003	55	4–5 Gy x 4	45	3,5	73%
Neumann 2005	n/a	5,5–6,75 Gy x 4	45	5	89%
Demanes 2005	110	5,5–6 Gy x 4	36–39,6	7	93%
Phan 2005	67	6 Gy x 4	40–50	5	98%
Yamada 2006	15	5,5–7 Gy x 3	45–50	3,5	100%

auch für Patienten mit ungünstigem Gleason-Score (7–10) eine solche Dosis-Wirkungsbeziehung gibt. Die Ergebnisse zeigen, dass auch bei ungünstigem Gleason-Score eine ausgeprägte Abhängigkeit der Ergebnisse von der erreichten Dosis besteht: eine BED von > 200 Gy vs. < 200 Gy führte zu 73,8% bNED bzw. 25,9% bNED [Stone 2006].

Eine Auswertung amerikanischer Sterberegister anhand der SEER-Daten zeigte auch hinsichtlich der Langzeitmortalität eine Gleichwertigkeit von Seedimplantation und Radikaloperation: Beide Verfahren führten in ähnlichem Ausmaß

zu einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit im Vergleich zum unbehandelten Kontrollkollektiv, obwohl die Brachytherapiepatienten bei Beginn der Behandlung nahezu zehn Jahre älter waren [Tward 2006].

► **Ergebnisse der HDR-Brachytherapie**

Die in der Literatur berichteten Nachbeobachtungszeiten der Kombination aus HDR-Brachytherapie und externer Bestrahlung sind oftmals deutlich kürzer als die Nachbeobachtungszeiträume der LDR-Brachytherapie, sodass die Daten noch mit Zurückhaltung bewertet werden müssen. Zudem sind die Patienten-

zahlen der einzelnen Studien geringer. Im Niedrig-Risiko-Stadium (Tab. 3, S. 51) werden 3,5–7-Jahresdaten für das bNED von 73–100% beschrieben, im mittleren Risikostadium 3,5–7-Jahresdaten von 52–90% und im Hochrisikostadium von 49–90% (Tab. 4)

Die Ergebnisse der Kombination aus HDR-Brachytherapie und externer Bestrahlung scheinen den Ergebnissen der LDR-Brachytherapie +/- externe Bestrahlung in allen Stadien annähernd gleichwertig, keinesfalls jedoch überlegen zu sein. Hieraus ergibt sich in der Niedrigrisikogruppe, dass die HDR-Brachytherapie mit der externen Bestrahlung offensichtlich eine Übertherapie für die Patienten darstellt.

Nachteile der LDR bei der Abrechnung

Nicht konsistent mit den Behandlungsdaten ist der Umstand, dass die HDR-Brachytherapie in nahezu allen westlichen Ländern problemlos in den Gebührenverzeichnissen abgebildet ist, während bei der LDR-Brachytherapie in Deutschland derzeit – durch überhöhte Anforderungsprofile an den Wirksamkeitsnachweis innerhalb prospektiv randomisierter Studien – versucht wird, die allgemeine gebührentechnische Anerkennung zu verhindern. Dies ist vor dem Hintergrund der ausgezeichneten Langzeitdaten nicht gerechtfertigt.

Tabelle 4

Ergebnisse HDR + EBRT bei mittlerem und hohem Progressionsrisiko

Gruppe	N	HDR	EBRT	F/U	PSA-PFS
Eulau-Mate 2002	T2c–3, G7–10, PSA > 15; intermediate: 1 or 2, high: 3	42 22	3–4 Gy x 4	50	6 72% 49%
Galalae 2002	größtenteils high (19 intermediate)	144	15 Gy x 2	40	8 73%
Demanes 2005	intermediate T2be, PSA > 10–20, G7; high: T3, PSA > 20, G8–10	188 113	5,5–6 Gy x 4	36	7 86% 71%
Neumann 2005	Definition n/a	n/a	5,5–6,75 Gy x 4	45	5 89%
Phan 2005	T2c or T3, PSA > 10, G7 intermediate 1 and high 2 or 3	109 133	6 Gy x 4	40–50	5 90% 78%

Fazit

Sowohl die LDR-Brachytherapie als auch die HDR-Brachytherapie sind hocheffektive Verfahren zur kurativen Behandlung eines Prostatakarzinoms. Die Nachbeobachtungszeiten der Studien zur LDR-Brachytherapie sind länger und die Literatur vielfältiger. Weltweit werden bislang erheblich mehr Patienten mit LDR-Brachytherapie als mit HDR-Brachytherapie behandelt. Die Gründe hierfür liegen in der für den Patienten einfachen, einmaligen, häufig ambulanten Operation, die zudem oft ohne Nachbestrahlung erfolgt, was bei HDR bislang obligat ist. Während in den Anfangsjahren der LDR-Brachytherapie die Indikation auf frühe Tumorstadien zu begrenzen war, zeigen die publizierten Langzeitergebnisse, dass – jeweils eine hochwertige Implantationstechnik und somit hohe Bestrahlungsdosis in der Prostata und im periprostatischen Gebiet vorausgesetzt – Patienten mit mittlerem Progressionsrisiko eine genauso hohe Heilungschance haben wie die Niedrigrisikopatienten. Sogar Hochrisikopatienten, bei denen eine lymphogene oder systemische Aussaat ausgeschlossen wurde, profitieren von einer LDR-Brachytherapie stärker als von einer Radikaloperation. Je nach Risikoprofil und technisch erreichbarer Dosis der LDR-Brachytherapie kann diese bei fortgeschrittenen Tumorsituationen ggf. mit einer externen Vor- oder Nachbestrahlung über 45–50,4 Gy und ggf. einer temporären antiandrogenen Medikation kombiniert werden.

Literatur beim Verfasser

Dr. med. Jörg S. Zimmermann

Praxis für Brachytherapie,
Heegbarg 2, 22391 Hamburg,
Email: info@brachytherapie-hamburg.de
Web: www.brachytherapie-hamburg.de