

Metaanalyse Prostatakrebs: Strahlentherapie effektiver als Operation?

Studien zur Therapie des Prostatakarzinoms gibt es viele, bislang allerdings keine prospektiv randomisierten. Zudem existieren nur wenige Vergleichsstudien, die den Erfolg der einzelnen Verfahren mit Blick auf die klinischen Progressionsrisiken methodenübergreifend untersucht haben. Die Prostate Cancer Results Study Group (PCRS) hat versucht, diesen Mangel zu beheben.

Was bringen Operation, externe Strahlentherapie, LDR (low dose rate)- und HDR (high dose rate)-Brachytherapie, Protonenbestrahlung, Kryotherapie oder hochintensiv fokussierter Ultraschall für die Behandlung lokalisierter Prostatakarzinome, gemessen am PSA-progressionsfreien Überleben, wirklich? Wie sieht die vergleichende klinische Studienlage für die vor Therapieentscheidung vorliegenden Informationen aus?

Die Prostate Cancer Results Study Group um den amerikanischen Strahlentherapie-Pionier Peter Grimm, in welcher sich auch Stefan Machtens, Chefarzt der Urologischen Klinik am Marien-Krankenhaus in Bergisch Gladbach, engagiert, hat mehr als 18.000 zwischen 2000 und 2010 erschienene Publikationen unter die Lupe genommen und nach strengen Kriterien abgeklöpft.

Diese waren die Einteilung der Patienten in Risikogruppen vor der Therapie – etwa nach dem Schema von D’Amico –, eine Mindestzahl von Patienten in den einzelnen Gruppen (je 100 für niedriges und mittleres, 50 für hohes Risiko) und ein Mindest-Follow-up von fünf Jahren.

Ergebnisse: Nur 17 % der Studien erfüllten die Mindestkriterien und erlaubten es damit, die Therapieverfahren klinisch relevant zu vergleichen. Es wurden insgesamt 848 Studien mit mehr als 52.000 Patienten ausgewertet.

Gemäß der Auswertung der PCRS profitieren Patienten mit niedrigem Progressionsrisiko am meisten von einer alleinigen LDR-Brachytherapie (Abb. 1a). Bei mittlerem Progressionsrisiko waren die Ergebnisse in puncto PSA-progressionsfreiem Überleben nach einer Kombination aus LDR-Brachytherapie und ex-

terner Bestrahlung die besten, gefolgt von der alleinigen LDR-Brachytherapie. Die Kombination oder die alleinige LDR-Brachytherapie erreichte eine bessere PSA-Kuration als die externe Radiotherapie und radikale Prostatektomie allein (Abb. 1b). Hochrisikopatienten sollten hingegen einer Kombinationstherapie unterzogen werden, zu der in jedem Fall Brachytherapie und externe Bestrahlung, eventuell auch eine Androgendeprivation, gehören sollten (Abb. 1c). Ausschließlich lokale Behandlungen wie die Radikaloperation ohne Nachbestrahlung scheinen – genauso wie die alleinige externe Bestrahlung – schlechter abzuschneiden.

Ihre Ergebnisse stellten die Wissenschaftler geometrisch in Form von Ellipsen dar. Sie wurden um den jeweiligen gewichteten Mittelwert der Datenpunkte einer Behandlungsgruppe gelegt und repräsentierten eine Standardabweichung vom Mittel (Abb. 1 a–c).

Fazit: Die PCRS hat eine Auswertung des vorhandenen Studienmaterials zur Therapie des Prostatakarzinoms vorgelegt, die auf realitätsrelevanten prätherapeutischen Risikoparametern aufbaut. Die effektivste Behandlungsform ist die LDR-Brachytherapie, die allerdings im fortge-

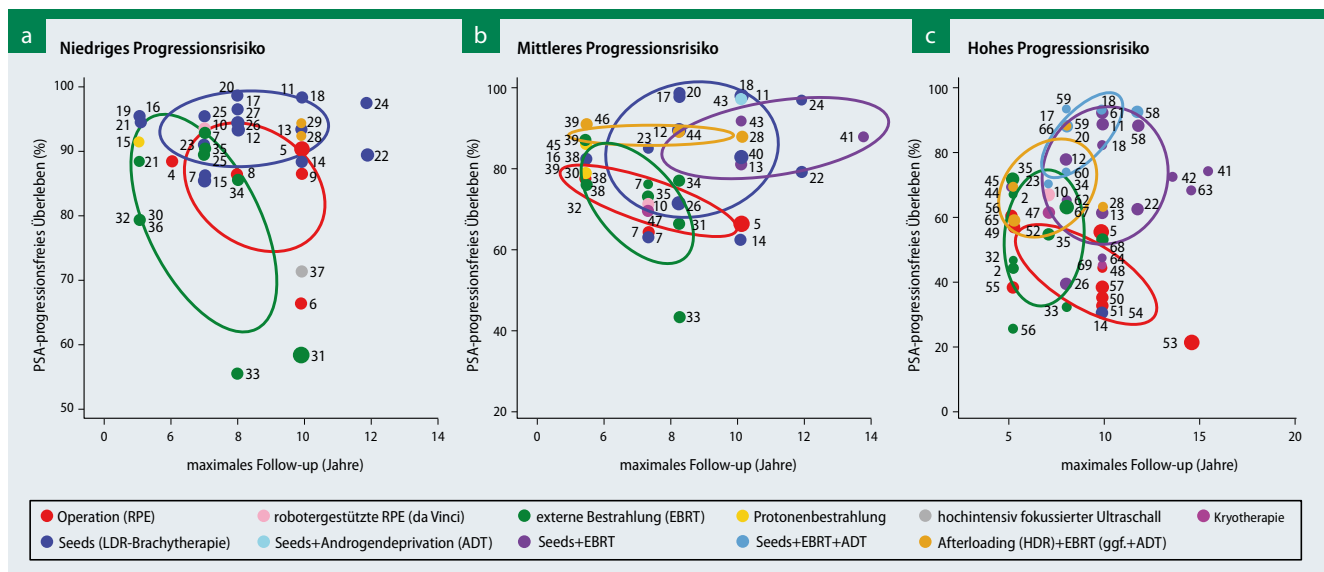


Abb. 1: Prozentualer Anteil des PSA (prostataspezifisches Antigen)-progressionsfreien Überlebens von Prostatakarzinom-Patienten mit niedrigem (links), mittlerem (Mitte) und hohem Progressionsrisiko (rechts) nach verschiedenen Behandlungsstrategien.



Hinweis: Einen Kommentar zu dieser Studie und der Arbeit von Davis BJ et al. finden Sie auf S. 47.

© ferkelragae / Fotolia.com

schrittenen Mittelrisikostadium und im Hochrisikostadium durch eine externe Strahlenbehandlung und ggf. sogar eine temporäre Hormondeprivation ergänzt werden muss.

Die in Deutschland übliche Ansicht, dass die Radikaloperation der Goldstandard der Prostatakrebsbehandlung sei, wird in keiner Risikokonstellation bestätigt. Updates

will die PCRSG alle zwei Jahre publizieren. *Dr. Robert Bublak/Dr. Jörg Zimmermann*

Grimm P et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012; 109 (suppl 1):22–9.

geringer Tumorlast) könnten einer alleinigen LDR-Brachytherapie zugeführt werden, während Patienten mit höherer Tumorlast ggf. in Analogie zum hohen Progressionsrisiko von der Triple-Therapie (Brachytherapie plus EBRT plus Hormontherapie) am meisten profitieren könnten. Die ABS empfiehlt, mit einer abschließenden, ggf. einheitlichen Bewertung des mittleren Risikostadiums bis zum Vorliegen weiterer Studien zu warten.

US-Leitlinie zu Brachytherapie beim Prostatakarzinom aktualisiert

Nach mehr als einer Dekade hat die American Brachytherapy Society (ABS) aktualisierte Leitlinien zur transrektalen permanenten Brachytherapie von Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom veröffentlicht. Damit wurde der aktualisierten Studienlage Rechnung getragen.

Seit der letzten Fassung der US-Leitlinien 1999 wird die Brachytherapie beim Prostatakarzinom weltweit häufiger angewendet. Mittlerweile liegen Daten zu Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Progressionsrisiko vor, allerdings teilweise mit zusätzlicher externer Bestrahlung (EBRT). Die Einteilung nach Progressionsrisiken erfolgt nach demselben Muster wie in der deutschen S3-Leitlinie (S3-LL). Vergleichende Untersuchungen in den letzten Jahren hatten keinen signifikanten Einfluss der leicht unterschiedlichen Risikostratifizierungen (D'Amico, Seattle/MSKCC, Mount Sinai, NCCN u.a.) auf die Behandlungsergebnisse ergeben.

In Abweichung von der deutschen S3-Leitlinie, die das von Ergebnissen der radikalen Prostatektomie abgeleitete Schema von D'Amico übernommen hat, wird von der ABS für die Risikoabschätzung der Brachytherapie die Einteilung des NCCN (National Comprehensive Cancer Network) empfohlen (Tab. 1).

Der Unterschied dieser Einteilung zur S3-LL liegt im klinischen Tumorstadium der Mittel- und Hochrisikogruppe. Während die S3-LL ein mittleres Progressionsrisiko bei einem Tumor von maximal cT2b annimmt und einen Patienten mit cT2c-Tumor (klinisch beidseits tastbar) in die Hochrisikogruppe zuordnet, hat die NCCN-Einteilung offenbar zugrundegelegt, dass ein beidseits tastbarer Tumor mit niedrigem Gleason-Score und niedrigem PSA per se immer noch ein meist

lokal begrenzter und damit lokal zu behandelnder Prozess ist (Tab. 2).

Die Empfehlungen der ABS zur Hormontherapie beziehen sich dabei nur auf die onkologische Situation. Unabhängig davon könne eine Hormontherapie auch zur Verkleinerung einer vergrößerten Prostata eingesetzt werden.

Die ABS formulierte ihre Empfehlungen für das mittlere Risikostadium zurückhaltend, da insbesondere in dieser Gruppe eine sehr große Heterogenität zu finden sei. Patienten mit günstigen Faktoren (z. B.

Fazit: Mit der aktualisierten Leitlinie zur permanenten Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom zieht die ABS die Konsequenzen aus der aktuellen Studienlage und gibt die Anwendung der LDR-Brachytherapie für alle Risikostadien frei. Die aktuelle Empfehlung ist – bei verbesserter Datenlage – nahezu deckungsgleich mit den in 2000 publizierten Empfehlungen der Europäischen Fachgesellschaften ESTRO, EAU und EORTC [Ash et al. *Radiother Oncol.* 2000;57:315–21]. Bezüglich des technischen Vorgehens zieht die ABS-Guideline mit den Europäischen Empfehlungen aus 2007 gleich [Salembier et al. *Radiother Oncol.* 2007; 83:3–10]. *Peter Leiner/Dr. Jörg Zimmermann*

Davis BJ et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for transrectal ultrasound-guided permanent prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012;11(1):6–19.

Ab-schätzung des Progressionsrisikos beim Prostatakarzinom gemäß dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Tabelle 1

Progressionsrisiko	Gleason-Score	PSA	Klinisches Tumorstadium
Niedrig ¹	≤ 6	< 10 ng/ml	cT1, cT2a
Mittel ²	7	> 10–20 ng/ml	cT2b, cT2c
Hoch ²	8–10	> 20 ng/ml	cT3a

¹ alle drei Parameter müssen die vorgegebenen Werte erreicht haben, ² einer der Parameter muss den vorgegebenen Wert erreicht haben

Behandlungsempfehlungen der ABS für die verschiedenen Risikogruppen Tabelle 2

Risikogruppe (NCCN)	Alleinige Brachytherapie	LDR-Brachytherapie in Kombination mit EBRT	Kombination mit Hormontherapie?
Niedriges Risiko	ja	nicht empfohlen	nicht empfohlen
Mittleres Risiko	möglich	möglich	möglich
Hohes Risiko	nein	ja	empfohlen

Kommentar von Dr. Zimmermann zu den Studien Grimm P et al. und Davis BJ et al.:

Die lange erwartete, nun von Peter Grimm und Kollegen letztendlich im British Journal of Urology publizierte Metaanalyse von über 52.000 Patienten mit primär diagnostiziertem Prostatakarzinom hat in bislang nur drei Monaten seit ihrem Erscheinen bereits einiges bewirkt. Die Reaktionen belegen, dass die ärztliche Gemeinschaft offenbar doch an die Aussagekraft nicht randomisierter Studien glaubt, wenn die Analysen nur ausreichend groß und seriös sind.

Die Metaanalyse trifft dabei manchen Kliniker mitten ins Herz:

1. Der operativ tätige Urologe sieht seine über Jahrzehnte bis zum vermeintlichen Goldstandard verfeinerte Ansicht, dass die Radikaloperation stets das onkologisch beste Vorgehen sei, schwer erschüttert. Die Metaanalyse sieht die Radikaloperation mit Abstand zur Spitze nur auf den mittleren bis hinteren Rangplätzen.
2. Die urologisch geprägte Literatur muss erkennen, dass ihre Auswertungen zu sehr auf den intraoperativ gewonnenen Befunden (pT-Stadium) beruhen und sie nur wenige Daten zu Behandlungsergebnissen in Abhängigkeit von den prätherapeutisch erfassbaren Parametern liefern kann. Es werden für die Zukunft neue Denk- und Publikationsstrukturen geschaffen werden müssen, um Terrain zurückzugewinnen.
3. Bei der operativen Behandlung von Patienten mit mittlerem und hohem Progressionsrisiko muss der Patient – anders als in der bisherigen Praxis üblich – in der Aufklärung darauf hingewiesen werden, dass er mit hoher Wahrscheinlichkeit noch eine postoperativ anschließende perkutane Bestrahlung benötigt, um das Behandlungsziel „Kuration“ auch wirklich zu erreichen. Systematische Studien zur primären Kombination aus der Radikaloperation und einer Nachbestrahlung fehlen bislang völlig. Auch dies ist ein Grund für das schlechte Abschneiden der Radikaloperation in der Metaanalyse, was auch die Autoren primär anmerken.
4. Die zumeist konservativ eingestellten und auf Großgerätebedienung trainierten Radioonkologen sehen, dass eine technisch relativ einfache, wenngleich in der Durchführung anspruchsvolle, interventionelle Behandlungstechnik die Ergebnisse der Großgeräte übertrifft. Besonders in Zeiten, in denen Radioonkologen von sehr großen

und teuren Protonen- und Schwerionenanlagen träumen, ist dies für manche schwer.

5. Die über Jahre vertretene Auffassung der etablierten Fachvertreter, die LDR-Brachytherapie sei allenfalls für das Frühstadium der Prostatakrebsbehandlung geeignet, ist nicht länger zu halten. Das Gegenteil ist der Fall: je höher das initiale Progressionsrisiko ist, umso stärker ist der Gewinn, den der Patient durch die Brachytherapie-basierten Behandlungstechniken erfährt!

Bemerkenswert ist das Echo, welches die Metaanalyse in den Fachverbänden bislang ausgelöst hat: Seitens der urologischen Interessenverbände herrscht Stillschweigen, die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO) hat dagegen – trotz manch möglicher interner Vorbehalte – die Metaanalyse in einer Pressemitteilung von März 2012 anerkannt.

„Die LDR-Brachytherapie ist auf dem Vormarsch“

Dies freut natürlich die bisher oft in der Minderheit befindlichen Befürworter der LDR-Brachytherapie, die in der Vergangenheit meist rhetorische Schläge einstecken mussten, wenn sie für den stadiengerechten Einsatz ihrer Methode gemäß der manchem schon länger bekannten internationalen Datenlage votierten.

Dennoch ist allzu große Freude aufseiten der Befürworter der Brachytherapie auch nicht angebracht. Es ist in der Literatur seit langem bekannt, dass mit steigendem Progressionsrisiko der korrekten Durchführung der Seedimplantation eine umso höhere Bedeutung zukommt. Die in Deutschland bestehenden offiziellen Qualitätskriterien, die bei der Behandlung von Niedrigrisiko-Patienten noch einigermaßen ausreichen mögen, genügen nicht für die Behandlung höhergradiger Tumorstadien. So kann das Kriterium „die V100 sollte mindestens 90 % betragen“ bedeuten, dass die offiziellen Qualitätsmaßstäbe erfüllt und dennoch circa 25% des Prostatavolumens deutlich unterdosiert sind. Dies würde bei Mittel- und Hochrisikopatienten zu einem unweigerlichen Tumorrückfall führen, auch in Kombination mit einer zusätzlichen externen Bestrahlung.

Es wird die Pflicht der Spezialisten der LDR-Brachytherapie aus Radioonkologie und

Urologie sein, analog dem Vorbild der American Brachytherapy Society Behandlungs- und Qualitätskorridore für den allgemeinen Einsatz aufzuzeigen, damit die bislang auch in den deutschen Schwerpunktzentren erzielten ausgezeichneten Ergebnisse in der Allgemeinheit bestätigt werden können und der bislang gute Ruf der Brachytherapie nicht im Überschwang der Indikationserweiterungsfreude mancher Kliniken mittelfristig untergeht.

Eine recht gute erste Annäherung an dieses Ziel kann durch den Abgleich des eigenen Handelns mit der ebenfalls in 2012 publizierten Neufassung der ABS-Guideline bzw. den fachübergreifenden Empfehlungen der ESTRO/EAU und EORTC aus dem Jahre 2000 und 2007 gelingen. Diese berücksichtigen in angemessener Form die aktuelle Indikationslage, gehen aber auch nachvollziehbar auf Kontraindikationen und Technik ein.

Das Fazit, dass sich aus den Ergebnissen der Metaanalyse und des Updates der ABS-Guidelines ergibt, muss lauten:

1. Die LDR-Brachytherapie ist jetzt offensichtlich in allen primären Risikostadien beim Prostatakarzinom die erste Wahl, ggf. muss sie in Kombination mit einer externen Bestrahlung und/oder Hormontherapie durchgeführt werden.
2. In Deutschland geplante randomisierte Studien (wie z. B. die PREFERE-Studie) sollten die Ergebnisse der Metaanalyse ebenfalls akzeptieren und noch vor ihrem Start entsprechend angepasst werden. Das erweiterte Indikationsspektrum wird im Gegenzug zu einer rascheren Patientenrekrutierung führen und dadurch auch helfen, die Studien schneller als bisher denkbar zu einem verwertbaren Ergebnis zu führen.
3. Behandlungsmindestmengen und angehobene und vor allem an die Besonderheiten der LDR-Brachytherapie angepasste Qualitätsstandards müssen eingehalten werden, um die notwendige hohe Behandlungsqualität auch bei Patienten mit höherem Progressionsrisiko zu gewährleisten.



Dr. med. Jörg S. Zimmermann
Praxiszentrum Alstertal,
Hamburg
info@brachytherapie-hamburg.de