

## Fokale Therapie durch LDR-Brachytherapie: Erfahrungen nach 7 Jahren

Jörg Zimmermann

Die Idee einer partiellen (fokalen) Behandlung der Prostata ist es, einen Tumor zu zerstören, der nicht die gesamte Prostata erfasst und somit nicht die gesamte Prostata behandeln zu müssen. Dies soll zu geringeren Nebenwirkungen führen. Die Schwierigkeiten bestehen darin, dass das Prostatakarzinom oft nicht unifokal, sondern multifokal wächst und die Bildgebung trotz aller Fortschritte mit dem Multiparameter-MRT oder dem PSMA-PET/CT nicht jeden Tumor sicher abgrenzen kann.

Die fokale LDR-Brachytherapie ist eine Sonderform der LDR-Brachytherapie. Bei ihr wird, wie bei anderen fokalen Therapieverfahren auch, nur der betroffene Teil der Prostata behandelt. Sie kann auch bei lokalen Rezidiven (sog. Salvage-Brachytherapie) nach externer Bestrahlung, Brachytherapie, HIFU, IRE oder auch Radikaloperationen eingesetzt werden.

Im Jahre 2012 fand ein internationales Konsensusmeeting zu Techniken der fokalen Brachytherapie statt [1]. Zwei Techniken wurden hierbei herausgestellt: eine Hemiablation einer Prostatahälfte oder eine hyperfokale Behandlung nur der Indexläsion. Als klinisch relevante Ziele einer Teilbe-

strahlung gelten eine Verbesserung der in den ersten Monaten nach Behandlung auftretenden Miktionsreize oder der mitunter zu beobachtenden erektilen Dysfunktion [2]. Letzteres ist die Fragestellung in der anlaufenden POWER-Studie.

### Primäres Prostatakarzinom

Beim primären Prostatakarzinom werden jedoch aus unserer Sicht beide Konzepte dem anatomischen Ausbreitungsmuster nur bedingt gerecht. Der Tumor ist selten auf einen Seitenlappen beschränkt, ist aber tatsächlich meist – auch bei multifokalem Auftreten – auf die Außenbereiche der Drüse (periphere Zone) beschränkt. Wenn eine genaue Lokalisa-

tion mittels MRT oder PET/CT erfolgt ist, ist es für die prinzipielle Durchführbarkeit einer LDR-Brachytherapie von untergeordneter Bedeutung, wo sich der Tumor befindet. Die fokale LDR-Brachytherapie kann jeden Bereich – auch schließmuskelnah, enddarmnah oder blasennah – behandeln. Der nicht befallene Bereich wird im Vergleich zur Ganzdrüsenbestrahlung nicht behandelt.

Die Vorteile der fokalen LDR-Brachytherapie gegenüber den anderen fokalen Therapieverfahren sind:

- Die fokale LDR-Brachytherapie ist unabhängig vom zu behandelnden Prostatavolumen einsetzbar. Sehr kleine Areale (hyperfokale

Primäre fokale LDR-BT	n	Mittlerer initialer PSA (ng/ml)	Initialer Gleason Score	Mittleres Alter (Jahre)	Mittlere Größe GTV (ml)	Mittleres Prostatavolumen (ml)	Prozent. GTV Volumen (%)	Mittlere Dosis D90 CTV (Gy)	Mittlere D1 Urethra (Gy)	Mittlere D1 Rectum (Gy)
hyperfokal	8	6,4	6 und 7	75,8	14,8	80,5	18,4	171,2	143,2	95,4
Halbe Drüse (links/rechts)	14	9,8	6 und 7	68,4	27,8	60,7	45,8	174,5	175,2	108,9
Beidseits periphere Zone und Apex	84	9,6	6 und 7	73,6	38,8	83,9	46,2	165,8	184,5	123,4
total	106									
Salvage fokale LDR-BT										
Samenblasen (nach Seeds oder EBRT), hyperfokal	28	2,98	7 und 8	77,4	7,2	32,9	21,9	173,6	79,81	30,95
In-Prostata-Rezidiv nach EBRT ± HDR Halbe Drüse (links/rechts)	11	6,7	7 und 8	73,9	12,2	43,2	28,3	159,3	98,83	104,34
In-Prostata-Rezidiv nach Seeds, hyperfokal	5	5,8	7 und 8	74,3	12,9	52,7	24,4	171,7	187,25	86,79
Prostataregion oder Rest-Samenblasen (nach Radikaloperation und EBRT), hyperfokal	8	9,3	7, 8, 9	71,4	7,9	–	–	130,43	101,73	77,29
total	52									

Tab. 1: Eigene Ergebnisse zur fokalen LDR-Brachytherapie: Patientencharakteristika

Therapie) und größere Behandlungsareale sind frei definierbar.

- Das Behandlungsvolumen ist frei an die jeweilige Tumorregion anpassbar (z.B. apikal, basal, zentral, Samenblasen, schliessmuskelnah).
- Auch die Umgebung der Prostata (perikapsuläre Region) ist mitzubehandeln. Am Rande durchwachsende Tumorzellen (pT3 bei RPE) werden bei der fokalen LDR-Brachytherapie ebenso mitbehandelt wie bei einer LDR-Brachytherapie der Gesamtprostata.
- Die für einen sicheren Tumorzelltod benötigte Strahlendosis ist bekannt und unabhängig von der Lokalisation umsetzbar.
- Die von der Umgebung gut tolerierte Strahlendosis (z.B. D1 Rektum, D1 Urethra) ist ebenfalls bekannt und kann wie üblich eingehalten werden.

Die Miktionsreizungen sind nach allgemeiner Erfahrung bei einer hochdosierten Bestrahlung der Blasenhalregion, insbesondere bei vorliegender BPH, verstärkt, sodass es interessant scheint, vor allem diese Region bei einem Teilbestrahlungskonzept auszusparen, zumal eben die Lokali-

sation der Tumorherde in aller Regel die periphere Zone betrifft.

Es existieren für diese Technik bereits ermutigende Langzeiterfahrungen [3, 4]: Zwischen 1997 und 2007 waren 318 Patienten von der Gruppe um Anthony d'Amico MRT-gesteuert nur in der peripheren Zone mit LDR-Brachytherapie behandelt worden. Von Nguyen 2012 wurde das Kollektiv mit einem medianen Follow-Up von 5,1 Jahren ausgewertet. 95,1 % der Low-Risk Patienten und 73 % der Intermediate-Risk Patienten waren biochemisch progressionsfrei nach 5 Jahren, nach 8 Jahren waren es 80,4 % und 66,4 %. Aktuelle Ergebnisse zur Blasenhalsschonung bei radikaler Prostatektomie [5] lassen dies plausibel erscheinen, die Rate der Lokalrezidive ist bei operativer Schonung des Blasenhalss nicht signifikant erhöht.

### Rezidive nach Vorbehandlung

Eine andere Situation liegt bei Tumorrezidiven nach EBRT oder primärer Brachytherapie vor: hier handelt es sich meistens um einen sehr umschriebenen Tumor, nach primärer Brachytherapie gerne an der Prostatabasis oder im Samenblasenansatz, nach

EBRT üblicherweise am Primärtumorsitz in den Seitenlappen. Hierfür hat sich eine hyperfokale Brachytherapie nur der unmittelbaren Rezidivregion als ideale Technik herausgestellt.

### Eigene Praxiserfahrungen

Wir setzten die fokale LDR-Brachytherapie zwischen 2013 und Februar 2019 an insgesamt n = 158 Patienten in Isocord-Technik (EZAG) ein. Die Patienten werden interdisziplinär urologisch und radioonkologisch über das modifizierte Therapiekonzept aufgeklärt. Über die Jahre haben sich im Praxiszentrum Alstertal zwei verschiedene Applikationsformen herauskristallisiert (► Tab. 1):

1. Beim primären Prostatakarzinom liegt das Karzinom meistens multifokal vor, bei der Mehrzahl der Patienten nur in der peripheren Zone. Wir behandeln daher nach der Vordiagnostik nur die periphere Zone einschließlich der Apex prostatae. Wir stellten die Indikation zur partiellen Brachytherapie vorwiegend bei älteren Patienten mit mässigen vorbestehenden Harnabflussstörungen, großen Prostatae und rel. Kontraindikationen gegen eine vorherige TURP.

Primäre fokale LDR-BT	n	Mittleres PSA bei letzter Kontrolle (ng/ml)	Mittlerer Follow-up (Monate)	Progressionsfreiheit (n)	Progressionsfreiheit (%)	Lokale Progression	Systemische Progression
hyperfokal	8	2,2	25	7	87,5	1	0
Halbe Drüse (links/rechts)	14	2,1	24	13	92,9	1	0
Beidseits periphere Zone und Apex	84	1,5	21	82	97,6	2	0
total	106						
Salvage fokale LDR-BT							
Samenblasen (nach Seeds oder EBRT), hyperfokal	28	0,21	27	24	85,7	1	3
In-Prostata-Rezidiv nach EBRT ± HDR Halbe Drüse (links/rechts)	11	0,3	32	8	72,7	1	2
In-Prostata-Rezidiv nach Seeds, hyperfokal	5	0,2	22	4	80,0	1	0
Prostataregion oder Rest-Samenblasen (nach Radikaloperation und EBRT), hyperfokal	8	1,5	25	7	87,5	0	1
total	52						

Tab. 2: Eigene Ergebnisse zur fokalen LDR-Brachytherapie

2. Bei Tumorrezidiven nach EBRT oder primärer Brachytherapie (HDR/LDR ± EBRT) hat sich aufgrund des in der Regel unifokalen Rezidivmusters eine hyperfokale Salvage-Brachytherapie nur der unmittelbaren Rezidivregion als ideale Technik herausgestellt.

In der Primärsituation liegt die Progressionsfreiheit nach etwa 2 Jahren mittlerer Nachbeobachtung bei 87,5–97,6 % (► Tab. 2, Stand Februar 2019), mit einem leichten Vorteil für die Behandlung der gesamten peripheren Zone, welche auch zu einem etwas stärkeren PSA-Abfall führt. Einen systemischen Progress haben wir in den Primärgruppen nicht feststellen können. In der Salvage-Situation ist die hyperfokale LDR-Monotherapie lokal ebenfalls sehr wirksam. Die biochemische Progressionsfreiheit nach 2 Jahren beträgt 72–87,5 % (► Tab. 2). Bei diesem Kollektiv treten mehr systemische als lokale Progres-

sionen auf, was aus der Literatur gut bekannt ist [6].

Für die onkologische Erfolgsbewertung verwenden wir die Brachytherapie gebräuchliche Phoenix-Definition (PSA-Nadir + 2), sodass risikoadaptierte vergleichende Langzeitaussagen zur Tumorkontrolle im Vergleich zum Standardkollektiv möglich sind. Die Funktionsparameter werden, ebenfalls in Analogie zu unserem Standardkollektiv, mittels EPIC 26 (ICHOM) PROMS erfasst. Dies ermöglicht langfristig vergleichende Beurteilungen der Lebensqualität.

### Fazit

Die Teilbestrahlung der Prostata durch fokale LDR-Brachytherapie ist eine gut verträgliche und auch effektive Behandlungsform. Sollte sie fehlschlagen, stehen dem Patienten alle bekannten Therapieoptionen offen, u.a. eine erneute Brachytherapie, EBRT oder Radikaloperation der Pros-

tata. Sollte es trotz fokaler Therapie zu einer postoperativen Harnverhaltung kommen, kann im nichtbestrahlten Areal zeitnah (3–4 Monate) eine moderate TURP durchgeführt werden, was einen deutlichen Vorteil zum Standardvorgehen (10 Monate) bedeutet. Prospektiv vergleichende Studien sind in Vorbereitung.

### Literatur beim Autor

#### Korrespondenzadresse:

Dr. med. Jörg Zimmermann  
Praxiszentrum Alstertal –  
Interdisziplinäres Prostatazentrum  
Praxis für Brachytherapie, Hamburg  
joergzimmermann@me.com

Dr. med. Jörg  
Zimmermann

