LDR-Brachytherapie beim lokal begrenzten Prostatakarzinom

Ein „Muss“ im urologischen Armentarium

R. Djamali-Leonhard

Die optimale Therapiestrategie des lokal begrenzten Prostatakarzinoms im Frühstadium ist nach wie vor Gegenstand kontroverser Diskussion. Eins steht jedoch fest: Unter bestimmten Voraussetzungen hat die LDR-Brachytherapie entscheidende Vorteile gegenüber anderen strahlentherapeutischen Verfahren.

Etwa jeder neunte Mann in Europa erkrankt an Prostatakrebs. Epidemiologischen Studien zufolge haben PSA-Screenings die Mortalität beim Prostatakarzinom gesenkt. Insbesondere der Anteil der Patienten in einem lokalisierten Stadium ist seit Einführung des PSA-Tests stark angestiegen.

Das Dilemma des Urologen ist es, den Prostatakrebs gerade im Frühstadium richtig einzuschätzen und den klinisch relevanten Prostatakrebs vom nicht relevanten unterscheiden zu können. Mit präoperativen Nomogrammen lässt sich lediglich die Wahrscheinlichkeit einer postoperativen Heilung abschätzen. Die Hoffnung liegt in der Zukunft, wo es möglicherweise eine Genanalyse des Tumors („Genchips“) – beispielweise aus dem bioptisch gewonnenen Material – erlaubt, aggressive von weniger aggressiven Tumoren zu unterscheiden, wodurch eine individualisierte Tumortherapie möglich wird.

Im Einzelfall „Wait and See“

Bei vermeintlich sehr kleinen oder inzidentellen Karzinomen kann nach Aufklärung des Patienten im Einzelfall eine „Wait-and-See“-Strategie erfolgen, solange eine engmaschige Kontrolle gewährleistet ist. Dies trifft besonders für ältere Patienten oder Patienten mit entsprechender Komorbidität zu, deren geschätzte Lebenserwartung weniger als zehn Jahre beträgt. Ansonsten gilt in Deutschland die radikale Prostatektomie weiterhin als goldener Standard in der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Die perioperative Morbidität dieses großen Eingriffs hat sich in den letzten 10–20 Jahren durch das bessere anatomische Verständnis erfreulicherweise deutlich reduziert, ohne die Radikalität zu kompromittieren.

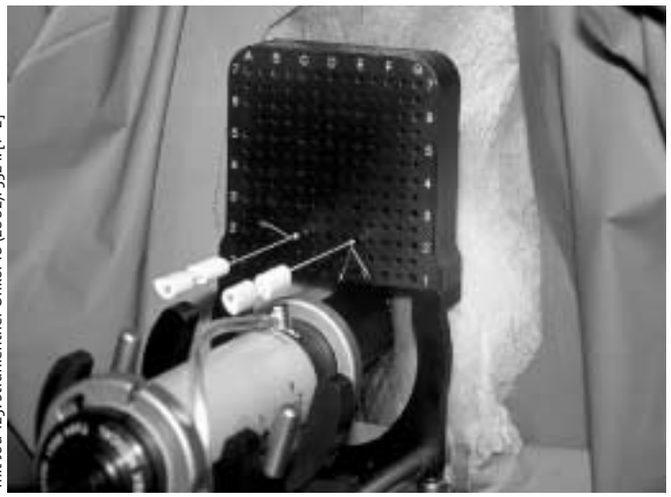
Untersuchungen zeigten, dass sich aus Sicht des Patienten die Therapiekriterien vor und nach radikaler Prostatektomie deutlich unterscheiden: Steht vor der Operation die Heilung (Tumorkontrolle) noch an erster Stelle vor Kontinenz und Potenz, so wird ein Jahr danach die Kontinenz vor Potenz und Heilung genannt.

Neben der radikalen Operation haben sich in den letzten Jahren auch die Ergebnisse strahlentherapeutischer Techniken klar verbessert. Nach Ansicht verschiedener Experten ist für nahezu jedes Stadium des Prostatakrebses eine effektive Strahlentherapie möglich.

Viele Möglichkeiten im Angebot

Grundsätzlich sind bei den strahlentherapeutischen Verfahren perkutane und lokal-interstitielle Verfahren zu unterscheiden. Standard der **perkutanen Verfahren** ist derzeit die konventionelle 3D-Bestrahlungsplanung mit einer täglichen Behandlung über einen Zeitraum von bis zu acht Wochen. Zusätzlich steht in wenigen Zentren seit einiger Zeit die „intensitätsmodulierte Strahlentherapie“ (IMRT) zur Verfügung, mit der sich sehr komplexe Dosisverteilungen erzeugen lassen, sodass die gewünschten Dosen im Zielvolumen und die erlaubten Toleranzdosen in den relevanten Risikoorganen berücksichtigt werden können. Ein wesentlicher Nachteil gegenüber der konventionellen Bestrahlung ist neben dem wirtschaftlichen und logistischen Aufwand die deutlich verlängerte Behandlungszeit.

Nachteil beider Verfahren ist die schwierige Patientenpositionierung, die sehr zuverlässig und täglich reproduzierbar sein muss. Andernfalls resultieren Abweichungen der Prostata-Ist-Position von der Soll-Position und es sind starke



© Kaulich TW et al: Interstitielle Brachytherapie der Prostata mit Jod-125. Strahlenther Onkol 10 (2002): 552 f. [1–2]

Abbildung 1: **Operationsansicht der transperinealen Fixierung der Prostata durch zwei Haltenadeln.**

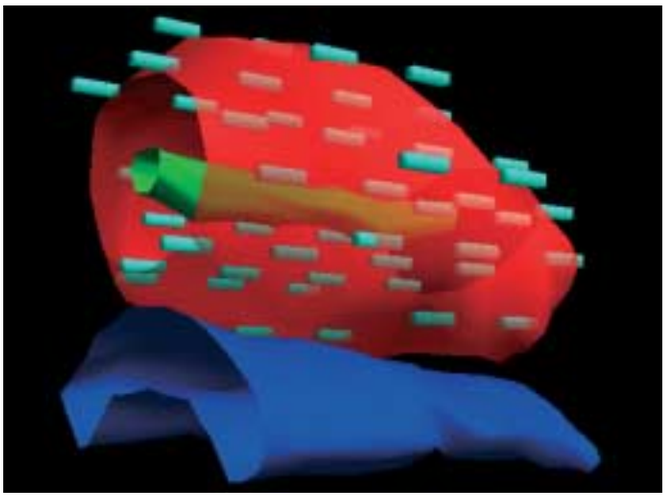


Abbildung 2: **Aus TRUS-Schichtbildern rekonstruierte 3D-Ansicht des transparent dargestellten Prostatavolumens ■ mit Urethra ■, Rektum ■ und Jod-125-Seeds ■.**

Beeinträchtigungen der tatsächlichen Dosisverteilung – insbesondere in den Risikoorganen – zu erwarten. Zusätzlich wird die achtwöchige Behandlungsdauer von vielen Patienten aus psycho-emotionalen Gründen als belastend angesehen.

Bei den **interstitiellen Verfahren** haben sich die „HDR-Brachytherapie" (High-Dose-Rate) und die „LDR-Brachytherapie" (Low-Dose-Rate) etabliert. Die HDR-Brachytherapie mit Iridium wird aufgrund der kürzeren Halbwertszeit des Radionuklids vornehmlich beim lokal fortgeschrittenem Tumor oder beim vermeintlich schneller wachsenden, schlecht differenzierten Prostatakrebs als After-Loading-Verfahren, gegebenenfalls in Kombination mit einem externen Boost, angewendet.

Keine langen Behandlungsserien

Die LDR-Brachytherapie ist eine kurative Methode bei Patienten mit Niedrigrisikotumoren, die als Monotherapie interdisziplinär vom Urologen, Strahlentherapeuten und Medizin-Physikexperten durchgeführt wird. Die Erfahrungen bei derzeit 60.000 behandelten Patienten pro Jahr in den USA haben auch in Deutschland zu einer Etablierung dieser Behandlungsmethode geführt. Nach Auffassung einiger Experten werden bereits 2005 ein Drittel aller Prostatakarzinompatienten mittels permanenter Brachytherapie behandelt werden.

Durch die neue Computertechnik und den verbesserten transrektalen Ultraschall in Kombination mit dem Röntgen kann die LDR-Brachytherapie als ultimative dreidimensionale, konformale Strahlentherapie bezeichnet werden. Wichtigster Unterschied gegenüber der externen Bestrahlung oder der HDR-Brachytherapie ist das verwendete Radionuklid „Jod-125", das weltweit am häufigsten eingesetzt wird. Mit einer Halbwertszeit von knapp 60 Tagen erfolgt hiermit eine kontinuierliche Bestrahlung der langsam proliferierenden Prostatakrebszelle, was zu deren gesteuertem, programmierten Zelltod (Apoptose) führt. Dies erklärt auch, warum Jod-125 beim langsam wachsenden Tumor eingesetzt werden sollte und dieses Verfahren bei diesem Tumortyp aus strahlenbiologischen Überlegungen der externen Bestrahlung überlegen ist.

Aufgrund der physikalischen Eigenschaften des Isotops mit kurzer Reichweite im Millimeterbereich ist das soziale Umfeld des behandelten Patienten nicht strahlengefährdet.

Ein großer Vorteil für den Patienten ist, dass die LDR-Brachytherapie in einer einmaligen, zirka einstündigen Operation durchgeführt werden kann.

Beschränkung auf Niedrigrisikoprofile

Die 5- und 10-Jahres-Ergebnisse der LDR-Brachytherapie sind für Patienten mit Niedrigrisikotumoren (Low-Risk) der radikalen Prostatektomie absolut äquieffektiv. *Potters* (1999), *Blasko* (2000), *Critz* (2000), *Grimm* (2001) und *Stone* (2003) zeigten bei Kollektiven zwischen 300 und 800 Patienten eine 5-Jahres-biochemische-Rezidivfreiheit von 93 % und eine 10- beziehungsweise 12-Jahres-biochemische-Rezidivfreiheit von 91 %.

Ein kurativer Erfolg der alleinigen permanenten LDR-Brachytherapie ist derzeit nur für Patienten der Niedrigrisikoprofile (T1–T2a, Gleason 2–6, iPSA < 10 ng/ml) gesichert; eine Indikation sollte deshalb auf diese Patientengruppe beschränkt bleiben. Da ausreichende Langzeitergebnisse bei mittlerem Risikoprofil (Gleason 7, PSA 10–20 ng/ml) nicht vorliegen, sollten diese Patienten nur in Ausnahmefällen nach Einzelfallbetrachtung mittels alleiniger LDR-Brachytherapie behandelt werden.

Kontraindikationen zur permanenten Seedsimplantation sind große Prostatavolumina > 50 cm^3, hohe Restharnwerte oder ein obstruktiver IPSS, eine kurz zurückliegende TUR-P sowie eine Prostatitis.

Schonung anderer Organe

Bei der LDR-Brachytherapie handelt es sich um eine Monotherapie, die an einem Behandlungstag durchgeführt wird. Zwei bis drei Wochen vor der Seedsimplantation erfolgt eine Ultraschallvolumetrie der Prostata zur Berechnung der benötigten Seeds. Die Operation wird in Vollnarkose in Steinschnittlage durchgeführt.

Ergebnisse am Urologie Centrum München bei 100 Patienten

Das Urologie Centrum München (UCM) führt die LDR-Brachytherapie seit April 2002 durch. Bis August 2003 wurden 100 Patienten (100 %) behandelt und für ein erstes Zwischenergebnis ausgewertet.

Das mittlere Patientenalter betrug 68 Jahre, das mittlere Prostatavolumen 31,4 ml. Auffällig war in unserem Kollektiv eine hohe Komorbidität von 58 %. Offensichtlich wurde vielen Patienten dieses Verfahren als minimal-invasive Alternative zur lokalen Tumorkontrolle empfohlen, bei denen die Invasivität der Radikaloperation nicht sinnvoll erschien.

Das mittlere Follow-Up für dieses erste Patientenkollektiv beträgt 17,3 Monate.

89 % der Teilnehmer waren Patienten mit Niedrigrisikotumoren, 11 % mit Tumoren der mittleren Risikogruppe. In 99 % erfolgte die LDR-Brachytherapie als Monotherapie, lediglich in einem Fall (1 %) wurde aufgrund des Risikoprofils nach vorheriger Aufklärung und Einzelfallbetrachtung die LDR-Brachytherapie mit einer anschließenden externen Bestrahlung (45 Gy) kombiniert.

In allen Fällen (100 %) ließ sich das Verfahren ambulant durchführen. Eine intraoperative „On-Line" Planung erfolgte in 100 % der Fälle; eine Nachspickung nach erfolgter CT-basierter Nachplanung war in keinem Fall erforderlich .

Die Verschreibungsdosis betrug 145 Gy, die maximale Urethradosis weniger als 230 Gy.

Die mittlere Online-D90 betrug 192,8 Gy. Die letzten 36 Patienten in dieser Serie wurden bereits mit einer erhöhten intraoperativen D90 im Sinne einer Dosiseskalation behandelt.

Die mittlere Online-V100 betrug 98,1%. Die vier Wochen postoperativ berechnete D90 wurde im Mittel mit 154,3 Gy bestimmt und lag damit deutlich über den geforderten 145 Gy.

Die mittlere Operationsdauer (Narkosebeginn bis Narkoseende) betrug 54 Minuten. Alle Patienten wurden postoperativ mit einem selektiven α-Blocker behandelt.

In keinem Fall kam es zu einer intraoperativen Komplikation; eine Seedmigration in den periprostatischen Raum wurde in einem Fall (1 %) festgestellt. Drei Patienten (3 %) hatten einen postoperativen Harnverhalt und wurden temporär mit einer suprapubischen Harnableitung versorgt. Bei allen drei Patienten wurde nach einem Intervall von zehn Monaten (erforderliche Zeit für Dosisaufbau der verordneten Zieldosis) problemlos eine TUR-P in entsprechender Technik durchgeführt. Alle 100 Patienten sind vollständig kontinent (100 %).

Bei einem Patienten (1 %) wurde zwei Wochen postoperativ eine rektale Toxizität Grad 1 (leichter temporärer Durchfall) beobachtet.

IPSS

Präoperativ betrug der mittlere IPSS 7,2; postoperativ kam es bei nahezu allen Patienten zu einer temporären Verschlechterung der Miktion (Frühtoxizität). Der IPSS betrug drei Monate postoperativ im Mittel 14,8 und erreichte nach sechs Monaten ungefähr seinen Ausgangswert (7,8).

Zwölf Monate postoperativ entspannte sich die Blasenentleerungssituation mit einem verbesserten IPSS im Mittel von 6,2 weiter. Dies beruht auf einer längerfristigen Volumenreduktion der Prostata, wie sie auch bei der externen Bestrahlung bekannt ist.

Die initiale Verschlechterung der Miktion während der ersten drei Monate lässt sich durch den Dosisaufbau pro Zeit erklären. In den ersten 100 Tagen wird eine Dosis von zirka 100 Gy (zirka 2/3 der Gesamtdosis) verabreicht. Wichtig ist in diesem Zusammenhang eine sensible Patientenselektion und die entsprechende Aufklärung des Patienten für diese zu erwartende temporäre Verschlechterung der Miktion. Weiterhin sollte zumindest für diesen Zeitraum zusätzlich eine medikamentöse Therapie mit einem α-Blocker beibehalten werden.

Sexualfunktion

Der therapeutische Einfluss auf die Sexualfunktion wurde mittels des KEED-Score nachuntersucht. Bei 27 % der präoperativ spontan erektionsfähigen Männer kam es zu einer Verschlechterung der Erektionsfähigkeit, wobei der Großteil dieser Patienten gute Responder auf Sildenafil waren. Bei 73 % der initial spontan erektionsfähigen Patienten kam es nach zwölf Monaten zu keiner Verschlechterung der erektilen Funktion.

PSA-Verlauf

Bei allen Patienten kam es nach der Implantation zu einem PSA-Abfall; Aussagen über den PSA-Verlauf können aufgrund der noch kurzen Nachbeobachtungszeit derzeit nicht gemacht werden.

Zur richtigen Interpretation des PSA-Verlaufs nach LDR-Brachytherapie sollte der behandelnde Arzt die folgenden wesentlichen Aspekte kennen. Wie bereits beschrieben erfolgt bei einer Halbwertszeit des Isotops J-125 von knapp 60 Tagen entgegen der externen Bestrahlung oder der HDR-Brachytherapie eine langsame, kontinuierliche Bestrahlung der sich langsam teilenden Tumorzelle. Die gesunde Prostatazelle und die umliegenden, zu schonenden Risikoorgane haben die Möglichkeit, sich über ihre natürlichen zellulären Regenerationsmechanismen zu erneuern. Prostata und PSA-produzierendes Prostataepithel bleiben weitgehend erhalten.

Aufgrund dieser radiobiologischen Abläufe müssen bei der Beurteilung des postoperativen PSA-Verlaufs folgende Einflüsse berücksichtigt werden: Der endgültige, Patienten-individuelle PSA-Nadir wird im Durchschnitt nach 18 – 24 Monaten erreicht. Bei 17 – 33 % kommt es innerhalb von drei Jahren zu „PSA-Bounces", also temporären PSA-Anstiegen, wobei 90 % dieser PSA-Bounces < 2 ng/ml betragen. Der endgültige PSA-Nadir und die PSA-Bounces sind abhängig vom initialen PSA-Wert, dem Patientenalter, den Strahlendosen und dem Prostatavolumen.

Es besteht keine Korrelation zwischen einem temporären PSA-Anstieg und einem langfristigen PSA-Failure (Stone 2003). Zur Beurteilung eines PSA-Failure haben sich die Kriterien der American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) bewährt, die einen PSA-Failure als dreimaligen PSA-Anstieg nach Erreichen des endgültigen PSA-Nadirs definiert.

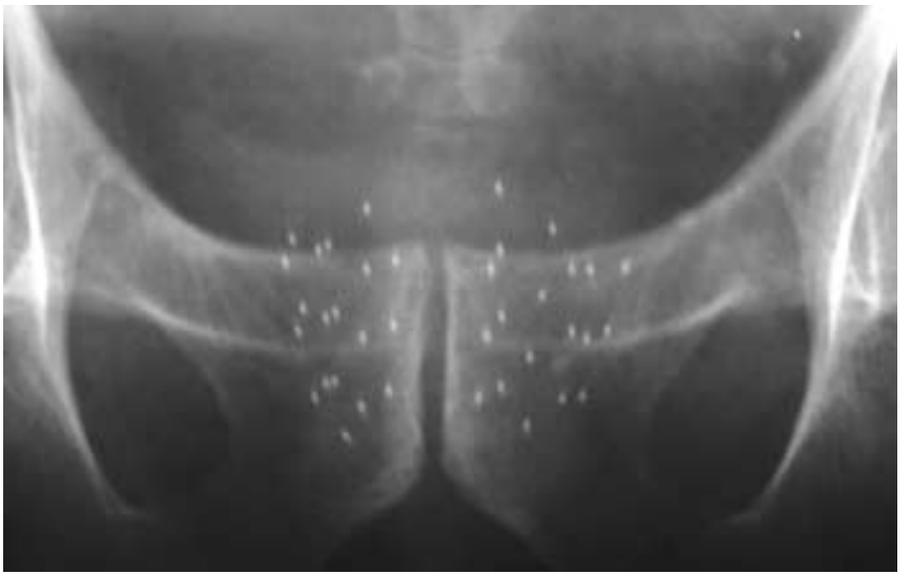
Bei der Aufklärung des Patienten ist es wichtig, diese Sachverhalte zu kennen, um den in aller Regel „PSA-fixierten" Patienten nicht zu beunruhigen. In einem Fragenbogen wurden die Patienten unter anderem zu ihrer postoperativen Zufriedenheit befragt. Demzufolge würden sich 97 % der Patienten zwölf Monate nach der erfolgten Therapie wieder für die LDR-Brachytherapie entscheiden und diese Therapie an Verwandte oder Freunde weiterempfehlen.

Nach transrektaler Ultraschallpositionierung und Einlage eines Dauerkatheters mit Zystogramm zur Visualisierung der Harnröhre und des Blasenbodens wird initial die Prostata transperineal mit Fixationsnadeln positioniert (Abb. 1, S. 33). Anschließend wird sie in 5-mm-Schichten aufgezeichnet und der Bestrahlungsplan mit Anzahl und optimaler Verteilung der Seeds „On-Line“ mit dem Dosisplanungssystem ermittelt (Abb. 2, S. 33). Hierbei wird die gesamte Prostata mit der erforderlichen Zieldosis abgedeckt, sodass keine „Cold Spots“ bleiben. Die Risikostrukturen (Harnblase, Rektum, Schließmuskel und Gefäßnervenbündel) können weitestgehend geschützt werden beziehungsweise werden nur mit der gestatteten Dosis mitbestrahlt. Die Seeds werden auf den vorgegebenen Koordinaten transperineal unter transrektaler Ultraschall- und Röntgenkontrolle exakt an die vorgegebene Stelle platziert (Abb. 3). Je nach Seedaktivität und Prostatavolumen kommt es zu zirka 12–20 Punktionen mit etwa 40–50 Seeds. In unserem Zentrum werden ausschließlich „Strands“ (verknüpfte Seeds) verwendet, um die Gefahr einer Seedmigration, wie sie bei der Verwendung von Einzelseeds gegeben ist, weitgehend zu vermeiden. Vier Wochen nach der Implantation erfolgt eine CT-basierte Nachplanung zur Qualitätskontrolle.

Die Bestrahlungskriterien schreiben eine D90 > 140 Gy vor (D90 = Dosis, die 90 % des Prostatavolumens abdeckt), sowie eine V100 > 85 % (V100 = Volumen, das 100 % der Verschreibungsdosis erhält).

Stone stellte anlässlich des AUA-Kongresses 2003 seine 10-Jahres-Ergebnisse an 279 Patienten vor. Er konnte zeigen, dass mit höheren Dosen im Zielorgan (D90 > 160 Gy) und damit einer offensichtlich besseren lokalen Tumorkontrolle die 10-Jahres-biochemische-Rezidivfreiheit von 70 % auf 93 % verbessert werden konnte – ohne Erhöhung der Toxizität.

Auch die LDR-Brachytherapie geht mit einem gewissen Risiko an Nebenwirkungen und Morbidität einher. Wie unsere Ergebnisse zeigen, ist das Nebenwirkungsprofil dieses problemlos ambulant durchführbaren Verfahrens insgesamt jedoch als moderat zu bezeichnen. Unerlässlich sind natürlich genügend jährlich behandelte Patienten sowie eine Qualitätskontrolle, was aber in allen größeren Zentren selbstverständlich sein sollte. Wie jedes andere neue Therapieverfahren auch benötigt die Brachytherapie Zeit, um sich insbesondere technisch weiter entwickeln zu können, um dadurch künftig die Morbidität weiter zu senken. Diese Zeit sollte diesem Verfahren unter Berücksichtigung der bereits sehr guten Langzeitdaten, die fast alle noch aus der Zeit ohne moderne Computerplanungssysteme und digitale Ultraschallsysteme stammen, gegeben werden. Zur Erinnerung sei auf die Anfänge der offenen oder laparoskopischen radikalen Prostatektomie hingewiesen, deren initiale Ergebnisse glücklicherweise nicht mehr mit den heutigen Daten zu vergleichen sind.



© Dr. R. Djamali-Leonhard, München

Abbildung 3: **Verteilung der Seeds nach Applikation im a.-p.-Röntgenbild, das heißt in koronaler Projektion**

Persönlichkeit entscheidend

Entscheidend ist eine entsprechend differenzierte, fundierte Aufklärung des Patienten sowie die Einschätzung der jeweiligen Persönlichkeitsstruktur. Ängstlichen, PSA-fixierten Patienten ist die LDR-Brachytherapie eher nicht zu empfehlen. Andererseits sollte auch akzeptiert werden, dass viele Patienten die Radikaloperation nicht wünschen oder diese aufgrund der Komorbidität nicht möglich ist. Auch ist es nicht so, dass die radikale Prostatektomie nebenwirkungsfrei wäre; und leider kann nicht jeder Patient von einem ausreichend erfahrenen Operateur behandelt werden. Eine den Diskussionen häufig zu entnehmende Polemik – sowohl bei den Befürwortern als auch bei den Kritikern – ist in diesem Zusammenhang jedoch sicher unangebracht und wenig hilfreich. Vielmehr sollte die LDR-Brachytherapie als alternatives urologisches Therapieverfahren gesehen werden, das den Urologen mit der Strahlentherapie interdisziplinär zur Verfügung steht.

Fazit

Unter Berücksichtigung der geforderten Indikationskriterien und des initialen IPSS-Score ist die LDR-Brachytherapie eine effektive, ambulant durchführbare Therapiemodalität mit moderatem Nebenwirkungsprofil und hoher Patientenzufriedenheit zur Behandlung des lokal begrenzten Low-Risk-Prostatakarzinoms. Als urologisches Therapieverfahren sollte es heutzutage integraler Bestandteil einer umfassenden Patientenaufklärung sein, das der Urologe in seinem Armentarium anbieten muss.

Dr. med. Ramin W. Djamali-Leonhard
UCM AG, Sektion Brachytherapie,
Hanauerstr. 70, 80993 München,
E-Mail: info@urologie-centrum.de