

Behandlungsoptionen des Prostatakarzinoms

Permanente, interstitielle Brachytherapie mit Jod-125

Bisherige Studien zum lokalisierten Prostatakarzinom zeigen, dass die radikale Prostatektomie, die Low Dose Rate Brachytherapie und die externe Radiotherapie vergleichbare Effektivität bezüglich PSA-rezidivfreiem Überleben im Langzeitverlauf aufweisen (1, 2). Entsprechend bevorzugen internationale Guidelines bei fehlenden Kontraindikationen keine dieser Optionen (3). Der gut informierte Patient wird seine Therapie deshalb vorwiegend aufgrund der Nebenwirkungen der Methode wählen. Die Datenlage bezüglich Harninkontinenz, erektiler Funktion, Blasenentleerungsstörung und Rektumtoxizität ist jedoch spärlich und Vergleiche sind schwierig. In der Schweiz werden alle Brachytherapien seit 1. Januar 2005 prospektiv in einem nationalen Register erfasst. Die laufende Auswertung zeichnet ein durchwegs positives Bild für die LDR-Brachytherapie.

+

Des études antérieures sur le cancer de la prostate localisé démontrent pour la prostatectomie radicale, la curiethérapie à faible dose et la radiothérapie externe une efficacité comparable à l'égard de la survie sans rechute de PSA dans le long terme (1, 2). En conséquence les directives internationales ne préfèrent en l'absence de contre-indications aucune de ces options (3). Le patient bien informé va donc choisir sa thérapie principalement en raison des effets secondaires de la méthode. Les données concernant l'incontinence urinaire, la fonction érectile, le dysfonctionnement de la vessie et la toxicité rectale sont pourtant rares et les comparaisons difficiles. En Suisse, toutes les curiethérapies sont enregistrées prospectivement dans un registre national depuis le 1er Janvier 2005. L'évaluation en cours montre une image positive pour la curiethérapie à faible dose.

Zur Behandlung des klinisch lokalisierten Prostatakarzinoms (T1-2 N0 M0) stehen drei etablierte Verfahren zur Verfügung: die radikale Prostatektomie, die LDR (Low Dose Rate) Brachytherapie und die perkutane Radiotherapie (3). Andere Therapieoptionen wie die Kryotherapie, der hochintensive fokussierte Ultraschall (HIFU), die Radiofrequenz interstitielle Tumorablation (RITA) und die High Dose Rate (HDR)-Brachytherapie (sog. afterloading, Iridium-192) sind noch als experimentell anzusehen, da einerseits nur wenige Fallkontrollstudien bestehen und andererseits keine Langzeitverläufe vorliegen.

Die individuelle Beratung des einzelnen Patienten ist vielfältig und von verschiedenen Faktoren abhängig: Wirksamkeit der Therapieart (onkologisches Langzeitresultat), Nebenwirkungen, Präferenz des Patienten und des behandelnden Arztes und weitere Faktoren wie Kosten der Behandlung, Hospitalisationsdauer und andere. Eine prospektive randomisierte Studie (PREFERE), die unter anderem die drei Therapiearten vergleicht, wurde in Deutsch-



Dr. med. Daniel S. Engeler
St. Gallen

land begonnen, wobei jedoch die Rekrutierung eher schleppend verläuft (4). Der Patient sieht sich einer ganzen Fülle an nicht validierten Informationen (Laienpresse, Internet) ausgesetzt und der behandelnde Arzt ist nicht selten geneigt, jene wissenschaftlichen Studien zu zitieren, die die von ihm bevorzugte Therapieart in einem guten Licht erscheinen lässt.

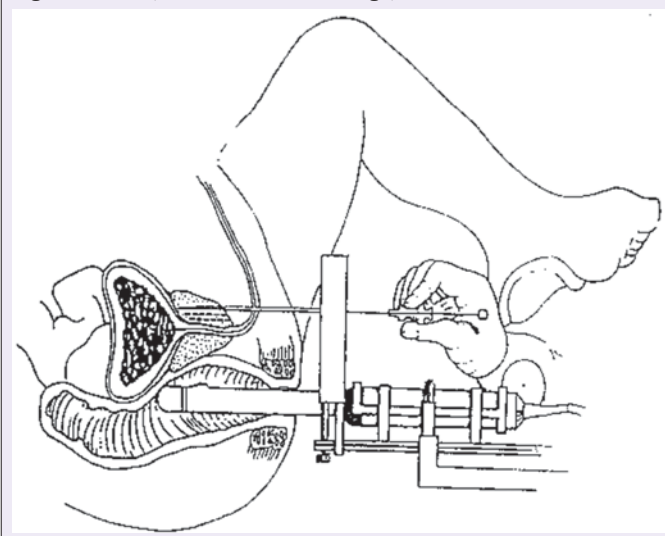
Basierend auf ermutigenden Berichten aus den USA haben in enger Kooperation die Kliniken für Urologie und Radio-Onkologie am Kantonsspital St. Gallen im März 2001 als erste in der Schweiz mit der LDR-Brachytherapie begonnen (5). In der Folge kamen elf weitere Zentren hinzu.

Technik

Der Begriff Brachytherapie leitet sich aus dem griechischen Wort „brachys“ (= nah/kurz) ab, da die Strahlenquellen direkt im tumortragenden Organ platziert werden. Die reiskorngrossen Implantate (Seeds) enthalten ein Radioisotop (Jod-125 oder Palladium-103),

ABB. 1 Perineale transkutane Applikation der Seeds (Jod-125) über Hohladeln

Sagittale Ansicht, Patient in Steinschnittlage, transrektaler Ultraschall in situ



welches von einer Titankapsel ummantelt ist. Je nach Grösse der Prostata werden in der Regel total zwischen 30 bis 70 solcher Seeds vom Damm her perkutan über 15–30 Hohlnadeln in der Prostata abgelegt (Abbildungen 1–3), wo sie lebenslang verbleiben. Das in der Schweiz verwendete Jod-125 emittiert niederenergetische Röntgenstrahlung und hat eine Halbwertszeit von rund 60 Tagen. Der



Abb. 2: Operationssitus mit transrektaler Sonographie und transabdominaler Röntgendurchleuchtung. Patient in Steinschnittlage, Template (Raster) am Perineum

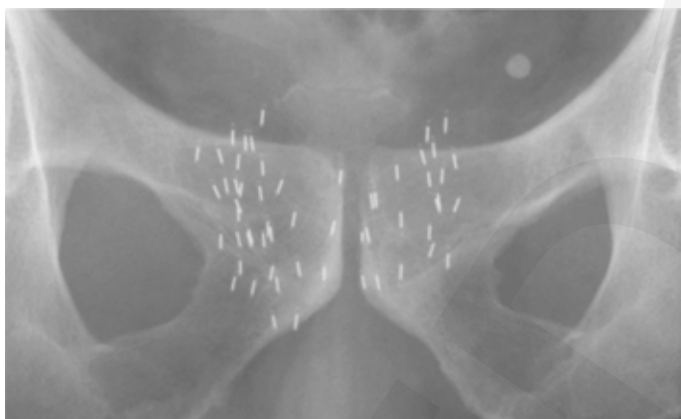


Abb. 3: Postinterventionelles Symphysen-Röntgen posteroanterior mit Darstellung der Seeds in der Prostata.

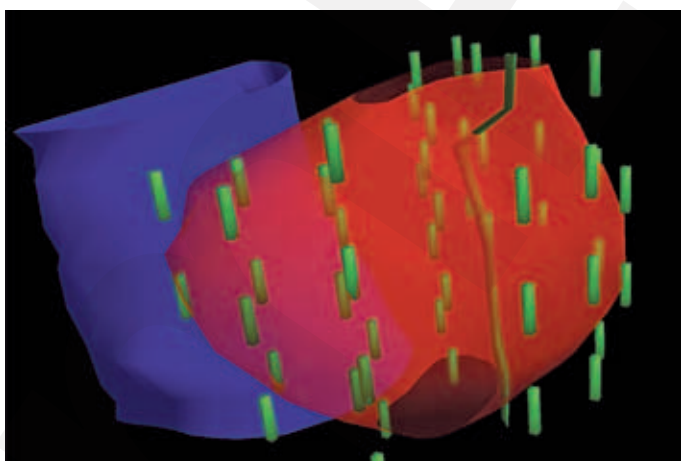


Abb. 4: Eine dreidimensionale Darstellung der Prostata (rot). Die Seeds werden grün dargestellt. Links im Bild ist der Enddarm zu sehen (blau) und die Urethra verläuft vertikal durch die Prostata (grün)

Eingriff wird unter Allgemeinanästhesie durchgeführt; die Hospitalisation ist mit drei Tagen kurz und der Patient rasch wieder arbeitsfähig. Besondere Strahlenschutzvorkehrungen sind nicht nötig, da die ausserhalb des Patienten messbare Dosisleistung weit unterhalb des maximal zulässigen Wertes liegt. Planung und Durchführung der LDR Brachytherapie erfolgen in interdisziplinärer Zusammenarbeit von Urologen, Medizinphysikern und Radio-Onkologen.

Indikationen

Wegen der breiten Anwendung des Prostata spezifischen Antigens (PSA) wird die Mehrzahl der Prostatakarzinome heutzutage in einem frühen Stadium entdeckt und qualifiziert somit auch für die Seed Implantation (Tab. 1), sofern die Indikation zu einer active surveillance nicht gestellt werden kann. Die moderne Brachytherapie wird seit 1985 in den USA angewendet und die LDR-Brachytherapie ist seit dem 1. Januar 2005 in der Schweiz eine obligatorische Krankenkassenleistung. Bedingung zur Kostenübernahme war in der Folge die prospektive Erfassung sämtlicher Daten anhand eines ausführlichen Protokolls.

Nationales Schweizer Register

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) in Bern hat das Kantonsspital St. Gallen als Koordinationszentrum für die Erfassung und Auswertung sämtlicher seit Anfang 2005 in der Schweiz durchgeführten Brachytherapien bestimmt. Bis Juni 2015 wurden 1354 Patienten (mittleres Alter 64 Jahre, Range 43–82 Jahre) erfasst.

Die Datenerfassung geschieht unmittelbar vor der Intervention und im weiteren 6 Wochen, 6, 12, 24, 36 und 84 Monate nach Seed-implantation. Das Hauptaugenmerk ist auf Nebenwirkungen und Lebensqualität gerichtet. Der Patient füllt zu den oben genannten Zeitpunkten selbstständig folgende Fragebögen aus: einen allgemeinen Fragebogen zur Lebensqualität („QLQ-C30“ der EORTC), einen Fragebogen zur erektilen Funktion („international index of erectile function“ (IIEF)) und einen Fragebogen zur Beurteilung der Miktion („international prostate symptom score“ (IPSS)). Hinzu kommt die Erfassung von „Adverse Events“ (Version 3.0), Medikamenten, Harnflussrate und postmiktionellem Resturin, Kontinenzgrad und Anzahl allfälliger Einlagen sowie das Serum PSA.

Nach der Implantation wird die Dosisverteilung einmalig nach 6 Wochen mit Hilfe einer Bildfusion (MRI und CT) berechnet und geprüft (Abb. 4). Falls eine ungenügende Dosisverteilung vorliegt, können die „kalten Areale“ in einer zweiten Sitzung nachgespickt werden, was aber nur in 2.3% der Fälle notwendig ist (6).

| TAB. 1 | Indikationen für LDR Brachytherapie |
|--|---|
| | • Prostatakarzinom in der Niedrigrisikogruppe Klinisches Stadium T1c – T2a, PSA max. 10 ng/mL, Gleason Score max. 6 |
| | • Prostatakarzinom in der intermediären Risikogruppe Klinisches Stadium T2b oder PSA 10-20 ng/mL oder Gleason Score 7 (3+4) |
| | • Prostatavolumen max. 60 mL |
| | • Keine schweren obstruktiven Blasenentleerungsstörungen |
| | • Allgemeine Lebenserwartung mind. 10 Jahre |
| LDR: low dose rate, PSA: prostata spezifisches Antigen, Gleason Score: histologischer Grad in der Biopsie (Skala 2–10) | |

TAB. 1 Qualitatives Nebenwirkungsprofil der drei kurativen Verfahren

| | Prostatektomie | Brachytherapie | Externe Strahlentherapie |
|--|----------------|----------------|--------------------------|
| Darbeschwerden | (+) | + | +++ |
| Sexualität (Impotenz) | ++(+) | + | ++ |
| Harntrakt: Inkontinenz Retention | ++(+) (+) | (+) +++ | + + |

+++ sehr starke Nebenwirkung; (+) praktisch ohne Nebenwirkung

Adaptiert von (8)

Onkologische Wirksamkeit

Anhand von publizierten Daten ist davon auszugehen, dass die onkologischen Resultate zwischen den drei Therapiemodalitäten nicht unterschiedlich sind (1,2), was sich auch in internationalen Leitlinien widerspiegelt (3). Das biochemisch rezidivfreie Überleben nach 5 und 10 Jahren liegt bei 71–93%, respektive 65–85% in den publizierten Serien (2,7). Bei gut selektierten Patienten der intermediären Risikogruppe betrug das biochemisch rezidivfreie 5-Jahres-Überleben 94% (8).

Nebenwirkungen

Die drei im Vordergrund stehenden negativen Auswirkungen sind bei der Operation, der Brachytherapie und der externen Bestrahlung im Bereich der Harnblase und des Rektums eine Verschlechterung der erektilen Funktion. In Tabelle 2 ist eine qualitative Übersicht der Nebenwirkungen, basierend auf einer strukturierten Literaturanalyse, dargestellt (9).

Hauptnebenwirkungen der Brachytherapie sind obstruktive Miktionsprobleme durch Ödem- und Volumenzunahme als Folge der Seeds. Diese Miktionsprobleme sind vergleichbar mit denen bei benigner Prostatahyperplasie. Die Symptome können mehrere Monate anhalten und die meisten Patienten benötigen vorübergehend einen Alpha-1-Rezeptorblocker. In seltenen Fällen ist später eine transurethrale Resektion der Prostata indiziert.

Die erektile Funktion vor Therapiebeginn sowie das Alter des Patienten haben einen grossen Einfluss auf den Erhalt der erektilen Funktion nach Brachytherapie. Bezüglich erektiler Funktion gilt die Faustregel, dass nach 5 Jahren noch 50 Prozent der Patienten potent sind, während die andere Hälfte häufig auf Phosphodiesterasehemmer (Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil) anspricht. Tendenziell scheint die Brachytherapie im Vergleich zu anderen Therapiemodalitäten einen recht guten Erhalt der erektilen Funktion zu bieten (10).

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach radikaler retro-pubischer Prostatektomie respektive LDR-Brachytherapie wurde mittels Fragebögen am Kantonsspital St. Gallen retrospektiv erhoben (11). Nach einer durchschnittlichen Verlaufsbeobachtung von 24 Monaten (5–53 Monate) beurteilten die Patienten den globalen Gesundheitszustand nach Operation mit 78 von 100 Punkten und nach Brachytherapie mit 83 von 100 Punkten. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine grössere, prospektive Serie aus den USA (10).

Dr. med. Daniel S. Engeler¹

Dr. med. Paul M. Putora²

Prof. Dr. med. Hans-Peter Schmid¹

Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold³

¹ Klinik für Urologie, EBU Certified Training Center

² Klinik für Radio-Onkologie
Kantonsspital St. Gallen

Rorschacher Strasse 95, 9007 St. Gallen

³ Universitätsklinik für Radio-Onkologie

Inselspital, Universität Bern

Freiburgstrasse, 3010 Bern

daniel.engeler@kssg.ch

paul.putora@kssg.ch

hans-peter.schmid@kssg.ch

daniel.aebersold@insel.ch

Interessenkonflikt: Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Take-Home Message

- ◆ Die LDR Brachytherapie, die perkutane Radiotherapie und die radikale Prostatektomie sind die drei von internationalen Leitlinien anerkannten kurativen Therapieformen des lokalisierten Prostatakarzinoms, falls keine Active Surveillance durchgeführt wird
- ◆ Die biochemische Rezidivfreiheit (kein PSA Anstieg) ist für alle drei Verfahren im Langzeitverlauf nahezu identisch
- ◆ Aufgrund der unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile sind eine sorgfältige Patientenselektion und eine unvoreingenommene individuelle Beratung wichtig
- ◆ Langzeiterfahrungen mit der LDR-Brachytherapie in der Schweiz bestätigen die guten Resultate der internationalen Serien (12, 13)

Messages à retenir

- ◆ La curietherapie, la radiotherapie transcutanee et la prostatectomie radicale sont les trois formes de therapies reconnues par les directives internationales pour le traitement curatif du cancer localise de la prostate. En cas qu'aucune surveillance active est appliquee
- ◆ La non-récurrence biochimique (pas d'augmentation de PSA) est presque identique pour les trois methodes dans le long terme
- ◆ En raison des differents profils d'effets secondaires une selection soigneuse des patients et des conseils individuels impartiales sont importants
- ◆ L'experience à long terme avec la curietherapie en Suisse confirme les bons resultats des series internationales (12, 13)

Literatur:

1. Kupelian PA et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy ≥72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33
2. Peinemann F et al. Permanent interstitial low-dose-rate brachytherapy for patients with localised prostate cancer: a systematic review of randomised and nonrandomised controlled clinical trials. *Eur Urol* 2011;60:881-93
3. Heidenreich A et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent – Update 2013. *Eur Urol* 2014;65:124-37
4. Rexer H et al. Vergleich von vier Behandlungsoptionen beim Prostatakarzinom mit niedrigem Risiko – Präferenzbasierte randomisierte Studie zur Evaluation von vier Behandlungsmodalitäten beim Prostatakarzinom mit niedrigem oder “früherem intermediären” Risiko (PREFERE) – Studie AP65/11 der AUO. *Urologe* 2015; 54:723-5
5. Prikler L et al. Die Brachytherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms: ein neues Behandlungsverfahren in der Schweiz. *Schweiz Med Forum* 2003;3:765-7
6. Putora PM et al. Re-implantation after insufficient primary 125-I permanent prostate brachytherapy. *Radiat Oncol* 2013;8:194
7. Sylvester JE et al. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:376-81
8. Morris WJ et al. Population-based 10-year oncologic outcomes after low-dose-rate brachytherapy for low-risk and intermediate-risk prostate cancer. *Cancer* 2013;119:1537–46
9. Taira AV et al. Long-term outcome for clinically localized prostate cancer treated with permanent interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;79:1336-42
10. Sanda MG et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250-61
11. Wyler SF et al. Health-related quality of life after radical prostatectomy and low-dose-rate brachytherapy for localized prostate cancer. *Urol Int* 2009;82:17-23
12. Stock RG et al. Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:810-6
13. Khaksar SJ et al. Biochemical (prostate-specific antigen) relapse-free survival and toxicity after 125I low-dose-rate prostate brachytherapy. *BJU Int* 2006; 98:1210-5