

Die Strahlentherapie beim Prostatakarzinom

Technologische Fortschritte und Behandlungsoptimierung

Die Strahlentherapie ist als eine effiziente kurative Therapieoption des Prostatakarzinoms allgemein akzeptiert. Im Folgenden werden die wichtigsten neuen Verfahren, welche in den letzten Jahren entwickelt wurden, und deren Einfluss auf die Strahlentherapie diskutiert. Zudem soll ein Blick auf neuere und zukünftige Entwicklungen geworfen werden.

DANIEL M. AEBERSOLD, FRANK BEHRENSMEIER, BERNHARD ISAAK

Entscheidend für den Stellenwert der perkutanen Strahlentherapie als Therapieoption war die Möglichkeit, genügend hohe tumorizide Dosen zu applizieren bei gleichzeitiger Reduktion der Strahlendosis auf die umliegenden Risikoorgane, vor allem auf Rektum und Harnblase. In den letzten 20 Jahren hat eine Verbesserung der Bildgebung zusammen mit präziser und leistungsfähiger Planungssoftware zur Entwicklung der dreidimensional-konformierenden Radiotherapie (3D-CRT) und – noch kürzer zurückliegend – zur Intensitäts-modulierten Radiotherapie (IMRT) geführt. Die Einführung des transrektalen Ultraschalls und neuer radioaktiver Isotope trug zur Etablierung der Brachytherapie als attraktiver Alternative strahlentherapeutischer Intervention beim Prostatakarzinom bei.

Perkutane Bestrahlungstechniken

3-D-konformierende Radiotherapie

Am häufigsten wird zurzeit die 3-D-konformierende Radiotherapie eingesetzt, welche auf einem mittels Planungs-CT erfassten 3-D-anatomischen Datensatz geplant wird. Die Dosisverteilung kann dabei durch die Wahl der Einstrahlungsrichtungen und der Feldform mittels Ausblockungen optimiert werden. Damit kann bereits eine wesentliche Reduktion der Strahlenbelastung von Harnblase und Rektum erreicht werden. Dass diese reduzierte Strahlenbelastung sich nicht nur numerisch manifestiert, sondern tatsächlich in einer verminderten Nebenwirkungswahrscheinlichkeit resultiert, konnte nicht nur in vielen retrospektiven Analysen, sondern auch prospektiv randomisiert gezeigt werden (1). Die bessere Schonung von Risikoorganen erlaubte nun, die Dosis im Zielvolumen mit dem Ziel einer verbesserten Tumorkontrolle zu erhöhen. Tatsächlich wurde in zahlreichen sowohl retrospektiven

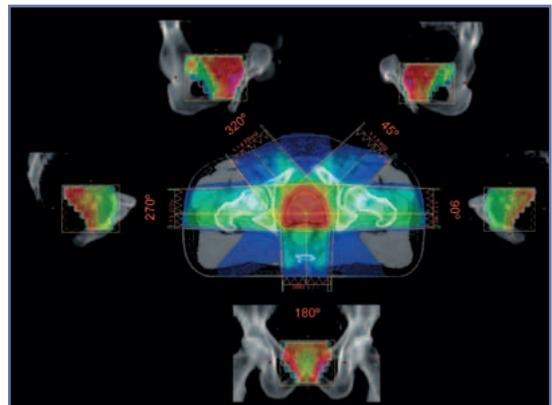


Abbildung 1: Verbesserte Konformität der Dosisverteilung durch Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT)

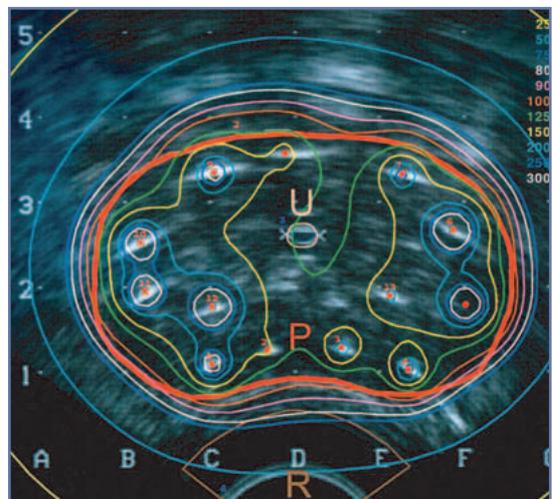


Abbildung 2: Dosisverteilung bei HDR-Brachytherapie mit Iridium-192; transversales Ultraschallbild mit P = Prostata, U = Urethra, R = Rektum. Die feinen Linien geben die Isodosen an, die roten Punkte entsprechen Positionen von liegenden Applikatoren (= Plastikhohlnadeln).

als auch randomisierten Studien gezeigt, dass eine erhöhte Zieldosis, auch Dosis- eskalation genannt, mit einer verbesserten biochemischen Kontrollrate einhergeht (2). Eine der diesbezüglich meist- zitierten Studien ist die randomisierte Studie vom M.D. Anderson Cancer Cen- ter, bei welcher die Bestrahlung von T1- bis T3-Prostatakarzinomen mit 70 Gy respektive 78 Gy verglichen wurde. Durch die Dosiserhöhung verbesserte sich die biochemische Kontrolle von 64 auf 70 Prozent (3). Allerdings wurde in der mit höherer Dosis bestrahlten Patienten- gruppe wiederum eine Zunahme der Rektumtoxizität beobachtet (12% versus 26% Toxizität \geq Grad 2). Es war damit klar, dass eine weitere Dosis- eskalation nur bei weiterer Verbesserung der Dosis- konformität durchgeführt werden kann.

Intensitäts-modulierte Radiotherapie

Die Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT) stellt eine Weiterentwicklung der 3-D-konformierenden Technik dar. Dabei werden nicht mehr homogene Felder verwendet, sondern gezielte Inhomogenitäten innerhalb eines Strahls produ- ziert, was zusätzliche Freiheitsgrade der Dosisverteilung erlaubt. Es ist nun mög- lich, der Planungssoftware die zu errei- chenden Zielwerte für die Dosisab- deckung des Zielvolumens sowie der zu schützenden Risikoorgane einzugeben – der Computer berechnet dann die opti- male Inhomogenität der verwendeten Strahlen (Prozess: inverse Planung). Die Kombination solch Intensitäts-modulier- ter Strahlen führt dann zu der gewünsch- ten Dosisverteilung im Patienten (Abbil- dung 1).

Die verbesserte Konformität der Dosis- verteilung ermöglichte es, die applizierte Dosis weiter zu erhöhen. Die Ergebnisse des Memorial Sloan Kettering Cancer Center erbrachten, dass bei Patienten aller Risikogruppen eine signifikante Ver- besserung der biochemischen Kontroll- rate erreicht werden kann, wenn die Dosen auf 75,6 respektive über 80 Gy ge- steigert wurden: Bei Patienten mit niedri- gem Risiko betrug die Kontrollrate 96 Prozent, bei intermediärem Risiko 87 Prozent und bei Patienten mit hohem Ri- siko 69 Prozent (4). Bemerkenswerter- weise konnte trotz der Dosissteigerung auf über 80 Gy eine im Vergleich mit 3-D-

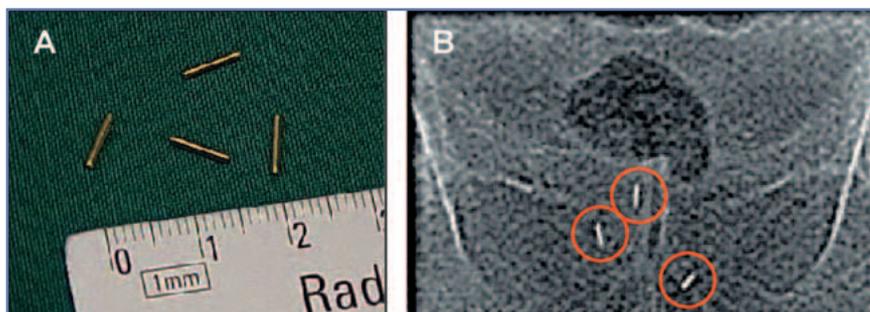


Abbildung 3: Goldmarker (A) und ihre Detektion (B) am Linearbeschleuniger

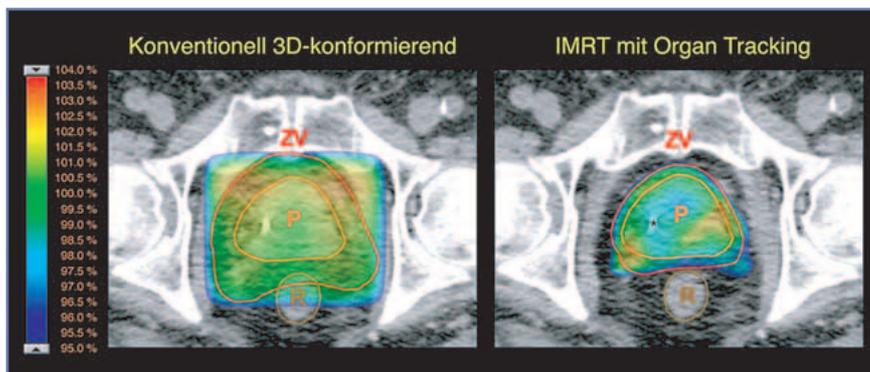


Abbildung 4: Verbesserte Konformität durch Kombination von Intensitäts-modulierter Radiotherapie mit Organ-Tracking; P = Prostata, R = Rektum, ZV = Zielvolumen. Dargestellt ist der Dosisbereich mit \geq 95% der vorgeschriebenen Dosis.

konformierender Radiotherapie deutlich verringerte rektale Toxizitätsrate beobachtet werden (2,2% rektale Toxizität \geq Grad 2). Die urogenitale Toxizität war vergleichbar mit den Resultaten nach 3-D-konformierender Radiotherapie (12,1% urogenitale Toxizität \geq Grad 2). Am Inse- spinal wird die perkutane Radiotherapie seit 2003 standardmässig mittels IMRT durchgeführt.

Interstitielle Brachy- therapie

Neben der Einführung der IMRT stellt die interstitielle Brachytherapie eine wei- tere schonende Applikationstechnik dar. Durch die Einführung einer radioaktiven Quelle direkt in das zu bestrahlende Ge- biet wird der sehr steile Dosisabfall bei zunehmendem Abstand von der Quelle (so genanntes Abstands-Quadrat-Ge- setz) therapeutisch genutzt. Die Brachy- therapie hat bei der Behandlung von Prostatakarzinomen eine lange, wenn auch initial nicht sehr erfolgreiche Ge- schichte. Erst mit der Entwicklung von leistungsfähigen Planungssystemen, wel- che – analog zur perkutanen 3-D-konfor- mierenden Radiotherapie – mittels eines

3-D-Datensatzes die Dosisverteilung in- nerhalb des Zielvolumens, aber auch be- züglich der Risikoorgane dokumentieren und berücksichtigen lassen, erreichte die Brachytherapie wieder den Einzug ins moderne Arsenal des Strahlentherapeu- ten. Es werden zwei Formen der Brachy- therapie unterschieden: einerseits die Low-Dose-Rate (LDR)-Brachytherapie mit radioaktiven Seeds (meist mit Jod-125 oder Palladium-103), welche in die Pros- tata eingeführt werden und dort definitiv verbleiben, andererseits die im After- loading-Verfahren durchgeführte High- Dose-Rate (HDR)-Brachytherapie mit Iri- dium-192, bei welcher die radioaktive Quelle durch zuvor implantierte Plas- tikhohlschläuche, so genannte Applika- toren, in das Zielorgan eingeführt wird und nach wenigen Minuten wieder den Pati- enten verlässt. Bei beiden Formen der Brachytherapie kann die Dosisverteilung durch geeignete Wahl der Position der Quelle optimiert werden. Bei der HDR- Brachytherapie mit Iridium besteht eine weitere Form der Optimierung, nämlich durch die Definition unterschiedlicher Verweildauern an den vorgesehenen Verweilpositionen. Aus der Summe der

Verweilpositionen und den Verweildauern der Iridiumquellen ergibt sich dann die optimierte Dosisverteilung (*Abbildung 2*).

Kombination von Brachytherapie mit perkutaner Radiotherapie («Boost»)

Brachytherapie kann dazu verwendet werden, die Strahlendosis in der Prostata zu erhöhen («Boost») bei maximaler Schonung insbesondere des Rektums. Hier wird die Brachytherapie mit perkutaner Strahlentherapie kombiniert, es wird dafür vor allem die HDR-Brachytherapie eingesetzt. Zur Anwendung kommt dieses Konzept bei Prostatakarzinomen mit intermediärem und hohem Rückfallrisiko. Die bisherigen Resultate lassen darauf schliessen, dass ähnlich hohe biochemische Kontrollraten erzielt werden wie bei Dosisescalation mittels IMRT (7). Entscheidend wird neben der Verbesserung der Tumorkontrolle die Klärung der Frage sein, ob mit der Dosisescalation mittels Brachytherapie eine – verglichen mit perkutaner Dosisescalation – Verminderung von Langzeitkomplikationen erzielt werden kann.

Alleinige Brachytherapie

Andererseits können Prostatakarzinome mit niedrigem Risikoprofil mit alleiniger Brachytherapie behandelt werden. Die Attraktivität der Brachytherapie als Monotherapie liegt vor allem in der Kürze der Behandlungsdauer: Sowohl bei der Seeds- als auch bei der HDR-Brachytherapie ist eine einmalige Implantation der Applikatoren notwendig, die in den meisten Fällen im Rahmen einer Kurzhospitalisation vorgenommen wird. Zudem wird mit der Brachytherapie der Anspruch verknüpft, eine im Vergleich mit perkutaner Radiotherapie weitere Reduktion von Langzeitnebenwirkungen, insbesondere bezüglich der Rate an posttherapeutischer erektiler Dysfunktion, zu erzielen. Grössere Serien berichten von Potenz-erhaltungsraten von wenigstens 50 Prozent nach einem Beobachtungszeitraum von mindestens fünf Jahren (8), was tiefer ist, als in den ersten Arbeiten berichtet wurde. Ob die HDR-Brachytherapie die Potenz-erhaltungsrate bei identischer Tumorkontrolle verbessern kann, wie kürzlich in einer Vergleichsstudie von LDR- versus HDR-Brachytherapie berichtet

wurde (9), muss durch weitere Studien erst noch gesichert werden.

Bildgesteuerte Radiotherapie

Bei der perkutanen Bestrahlung der Prostata muss nicht nur die unmittelbare Nähe von Rektum und Blase berücksichtigt werden, sondern auch die Bewegung des Organs relativ zu den umgebenden Strukturen. Abhängig von Blasen- und Rektumfüllung sowie von anderen Parametern wie Atmung und Kontraktion der Beckenbodenmuskulatur, kann diese Bewegung bis zu 2 cm betragen. Dies zwingt den Strahlentherapeuten, einen Sicherheitssaum zusätzlich zum eigentlichen Prostatavolumen einzuplanen, um die Prostata in jeder möglichen Position sicher zu treffen. In den letzten Jahren sind nun Techniken entwickelt worden, die Bewegungen der Prostata täglich zu verfolgen, um am Bestrahlungsgerät die Patientenposition entsprechend zu korrigieren. Gelingt dies, kann der Sicherheitssaum reduziert werden mit der Folge, dass die Harnblase und das Rektum deutlich besser geschont werden können. Eine Technik besteht darin, röntgendichte Goldmarker in die Prostata zu implantieren, die dann am Beschleuniger mit Detektoren erfasst werden können (*Abbildung 3*). Die relative Abweichung zur initialen Position während der Bestrahlungsplanung kann damit millimetergenau berechnet und der Patient entsprechend verschoben werden. Durch die Kombination von IMRT mit der täglichen Positionskorrektur (Organ-Tracking) des Patienten resultiert eine deutliche Steigerung der Konformität der Dosisverteilung, verglichen mit einer Standardbestrahlung mittels 3-D-konformierender Radiotherapie (*Abbildung 4*). Die Integration von hochauflösender Bildgebung in die Patientenpositionierung zusammen mit automatisierten Real-Time-Korrekturalgorithmen wird auch als Image-guided Radiotherapy (IGRT) bezeichnet und findet zunehmend Eingang in die Bestrahlungs-routine.

Hormontherapie

Es steht ausser Zweifel, dass der Entzug androgener Hormone einen hemmenden Effekt auf Prostatakarzinome ausübt.

Die Kombination des Androgenentzugs mit Radiotherapie stellt eine attraktive Möglichkeit dar, den therapeutischen Effekt der Strahlentherapie zu erhöhen ohne (respektive mit nur minimaler) Steigerung toxischer Nebenwirkungen. Umfangreiche prospektive randomisierte Studien haben unterdessen gezeigt, dass tatsächlich die Kombination von Hormontherapie mit Radiotherapie zu einer Verbesserung der biochemischen Kontrolle sowie der lokalen und systemischen Tumorkontrolle führt (5). Der optimale zeitliche Einsatz der Hormontherapie (vor, während und/oder nach Radiotherapie, Dauer der Behandlung) ist Gegenstand laufender Studien. Zu berücksichtigen ist bei der Interpretation der Ergebnisse (zu Hormontherapie und Radiotherapie) die Tatsache, dass in den erwähnten grossen randomisierten Studien nur konventionelle Bestrahlungstechniken mit Dosen von 70 Gy verwendet wurden. Retrospektive Analyse legen die Vermutung nahe, dass mit höherer Strahlendosis der Effekt des Androgenentzugs verschwindet (4, 6).

Differenzialindikationen

Die Vielfalt möglicher radiotherapeutischer Optionen erschwert es, allgemeine Empfehlungen zur Indikationsstellung aufzustellen. Als einer der wichtigsten Parameter, die für die Indikationsstellung zu berücksichtigen sind, steht die Frage nach der Sicherheit der Methode hinsichtlich der Tumorkontrolle. Da es keine randomisierten Studien gibt, die radiotherapeutische Verfahren mit der radikalen Prostatektomie vergleichen, ist man bei der Beurteilung dieser Frage auf retrospektive Analysen mit Risikostratifizierung nach den gängigen Prognosekriterien (PSA, Gleason Score, TNM-Stadium) angewiesen (10, 11). Diese Daten lassen darauf schliessen, dass die Tumorkontrollraten von bestrahlten Patienten mit Niedrig-Risiko-Karzinomen vergleichbar sind mit chirurgischen Ergebnissen und deutlich über 90 Prozent liegen. Mit der Prostatektomie vergleichbare Resultate sind auch bei Patienten mit intermediärem bis hohem Rückfallrisiko festzustellen unter der Voraussetzung, dass Dosis-eskalierte Formen der Radiotherapie verwendet wurden. Im Insepsital werden entsprechend alle Patienten die-

ser Risikokategorien entweder mittels Organ-Tracking und IMRT bis 80 Gy oder mittels eines HDR-Brachytherapie-Boosts behandelt.

In der Beratung von Patienten hinsichtlich der für sie optimalen Behandlung ist die Diskussion möglicher Nebenwirkungen mitentscheidend. Durch die Applikation neuer Bestrahlungstechniken, insbesondere der IMRT und Brachytherapie, kann die rektale Toxizität in Form von Proktitis und Blutungen weitgehend reduziert werden. Schwerer als rektale Komplikationen fallen mögliche urogenitale Langzeitnebenwirkungen wie Urge-Symptome, Dysurie und Obstruktivität ins Gewicht. Insbesondere für die Brachytherapie sollten Patienten sorgfältig selektioniert werden, die vor Beginn der Therapie keine oder nur minimale Miktionsprobleme angeben (12).

Die mit dem raschen technologischen Wandel verbundenen Chancen und Risiken moderner Radiotherapie bedürfen einer sorgfältigen individuellen Beratung. Nur dann ist es möglich, dem Patienten die wichtigsten Entscheidungsgrundlagen vertrauensbildend zu vermitteln. ▲

PD Dr. med. Daniel M. Aebersold
(Korrespondenzadresse)
Klinik und Poliklinik für Radio-Onkologie
Universität Bern, Inselspital
3010 Bern
Tel. 031-632 26 32
E-Mail: daniel.aebersold@insel.ch

Quellen:

1. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al.: Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9149): 267–272.
2. Blanco AI, Michalski JM.: Dose escalation in locally advanced carcinoma of the prostate. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13(2): 87–97.
3. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al.: Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(5): 1097–1105.
4. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al.: Technological advances in external-beam radiation therapy for the treatment of localized prostate cancer. *Semin Oncol* 2003; 30(5): 596–615.
5. Gottschalk AR, Roach M, 3rd.: The use of hormonal therapy with radiotherapy for prostate cancer: analysis of prospective randomised trials. *Br J Cancer* 2004; 90(5): 950–954.
6. Galalae RM, Martinez A, Mate T, et al.: Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or

without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58(4): 1048–1055.

7. Vicini FA, Vargas C, Edmundson G, Kestin L, Martinez A.: The role of high-dose rate brachytherapy in locally advanced prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13(2): 98–108.

8. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM.: Permanent interstitial brachytherapy for the management of carcinoma of the prostate gland. *J Urol* 2003; 169(5): 1643–1652.

9. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, et al.: High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol* 2004; 171(3): 1098–1104.

10. Vicini FA, Martinez A, Hanks G, et al.: An inter-institutional and interspecialty comparison of treatment outcome data for patients with prostate carcinoma based on predefined prognostic categories and minimum follow-up. *Cancer* 2002; 95(10): 2126–2135.

11. Nilsson S, Norlen BJ, Widmark A.: A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. *Acta Oncol* 2004; 43(4): 316–381.

12. Terk MD, Stock RG, Stone NN.: Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol* 1998; 160(4): 1379–1382.

Prisma

Krebsliga-Preis 2005 an Fabio Levi

Der mit 10 000 Franken dotierte Krebspreis der Krebsliga Schweiz ist dieses Jahr Professor Fabio Levi für seine Pionierstudien in Epidemiologie und öffentlicher Gesundheit verliehen worden. Mit der Verleihung ehrt die Krebsliga nicht nur einen herausragenden Wissenschaftler, sondern auch einen Menschen, der sich aktiv für die Krebsbekämpfung einsetzt.

Professor Levi ist Leiter der Krebsregister Waadt und Neuenburg sowie leitender Arzt der Abteilung Krebs-epidemiologie am Institut für Sozial- und Präventivmedizin am Universitätsspital CHUV in Lausanne.

In seinen beschreibenden und analytischen epidemiologischen Studien hat er insbeson-



Prof. Dr. med. Fabio Levi, Lausanne

dere die gesundheitlichen Folgen von Tabakkonsum und Ernährung untersucht sowie die

Entwicklung der Krebssterblichkeit in der Schweiz und der Europäischen Gemeinschaft. Vor allem seine Beiträge über das Gefahrenpotenzial so genannter leichter Zigaretten und das Zweitkrebsrisiko fanden ein breites Echo. Fabio Levis beschreibende Studien und Schlussfolgerungen zur Prävention von Brust- und Dickdarmkrebs haben zur Einführung entsprechender Vorsorgeprogramme der Krebsliga beigetragen. ▲

Zusätzliche Informationen:

Isabelle Carrel

Leiterin Kommunikation Krebsliga Schweiz

E-Mail: carrel@swisscancer.ch