

Strahlentherapie des Prostatakarzinoms

1. Lokal begrenztes PC: T0-2N0M0 UICC bzw. A-B AJCC

1.1. Primäre Strahlentherapie

- bei Frühstadien T0-1aN0M0G1-2 in Konkurrenz zu 'wait&see' und zur Operation,
- sonst kurative Bestrahlung als Tele- oder Brachytherapie, in Konkurrenz zur radikalen Prostatektomie



T0	=	kein Primärtumor
T1a	=	< 5% im Resektat
T1b	=	> 5% im Resektat
T1c	=	Nadelbiopsie
T2a	=	tastbar, $\leq 1/2$ Tappen
T2b	=	$> 1/2$ Tappen
T2c	=	beide Tappen

[UICC 1987]

Wir bezeichnen hierbei als „lokal begrenztes“ Karzinom die Tumorstadien bis T2, ohne befallene Lymphknoten und ohne Fernmetastasen. Diese Tumoren sind in einem hohen Prozentsatz heilbar.

T0-1a G1, >70 Jahre:
'wait & see' ?

sonstige T1-2:
Prostatektomie vs. Bestrahlung

In Skandinavien wird die Auffassung vertreten, dass in Frühstadien ohne Risikofaktoren (G1-2, PSA<10), bei älteren Patienten (>70 Jahre) ohne spezielle

Therapie abgewartet werden soll, weil solche Patienten nur selten an ihrem Prostatakarzinom versterben. Die Lebenserwartung schwedischer Patienten entspricht auch ohne Therapie mit 85 % nach 10 Jahren ungefähr dem Altersdurchschnitt. Die radikale Prostatektomie oder die Strahlentherapie beim Frühkarzinom wären dann mit unnötiger Minderung der Lebensqualität verbunden.

Auf der anderen Seite handelt es sich immer um einen wachsenden Tumor, und die Ausrichtung rein auf die 10-Jahres-Situation gibt ein falsches Bild. Die Verdopplungszeit beträgt beim kleinen Prostatakarzinom ungefähr 2-2.5 Jahre, und im Durchschnitt kommt es nach 13-15 Jahren zu klinischen Symptomen, wie die schwedischen Arbeiten dann auch gezeigt haben [Bartha 1996]. Wir müssen also festhalten, dass auch im Frühstadium immer dann eine kurative Behandlung sinnvoll ist, wenn die Lebenserwartung des Patienten größer ist als 10 Jahre. Die Behandlungsindikation aller anderen lokal begrenzten Tumoren ist sowieso unstrittig. Historische Daten zeigen, dass ohne Therapie diese eine tumorspezifischen Mortalität von bis zu 80 % nach 10 Jahren haben [Bartha 1996].

Wenn die Therapieoption einmal gestellt ist: Welche Methode soll man empfehlen? Generell ist eine radikale Prostatektomie möglich oder eine gezielte hochdosierte Bestrahlung der Prostata. Studien zum Vergleich der Prostatektomie und Strahlentherapie sind schwierig zu interpretieren, da meist die bestrahlten Patienten älter und morbid sind und ihre Tumoren größer und weniger differenziert als die operierten Fälle. Außerdem enthält die bestrahlte Gruppe zwangsläufig eine unbekannte Zahl von Patienten mit befallenen Lymphknoten, die nach CT und MR falsch als N0 eingestuft sind, während die radikale Prostatektomie eine Lymphknotenextirpation einschließt.

Es gibt eine große Sammelstatistik über 162 retrospektive Einzelarbeiten. Diese nennt zwar tendenziell bessere Ergebnisse der Operation, nämlich 5-Jahres-Überlebensraten von 90 - 97 % gegen 64 - 96 % für die perkutane Strahlentherapie [Middleton 1996]. Wenn die genannten systematischen Fehler aber prospektiv ausgeschaltet werden, dann findet man für beide Behandlungsverfahren die gleichen 10-Jahres-Überlebensraten von etwa 85 % (T1-2), bzw. tumorfreie Überlebensraten um 70 % [Hanks 1996, Hartford 1996]. Dementsprechend gibt es seit 1987 den Konsensus der AUA, beide Verfahren als gleichwertig anzusehen und die individuelle Empfehlung davon abhängig zu machen, welche Nebenwirkungen eher toleriert werden, welches Operationsrisiko der Patient mitbringt, und (nicht zuletzt) was er selbst wünscht. Auch bei älteren Patienten spielt oft der Wunsch, die Potenz zu erhalten, eine wichtige Rolle.

Operation \neq Radiotherapie: Selektionsbias beim Stadium 1-2

	Prostatektomie	Strahlentherapie
Alter	59 - 67 a	69 - 71 a
% T1-2a	58 - 66	34 - 45
% Gleason <8	77- 96	72
% PSA <10	50 - 78	57
% N0	93 - 100	unbekannt

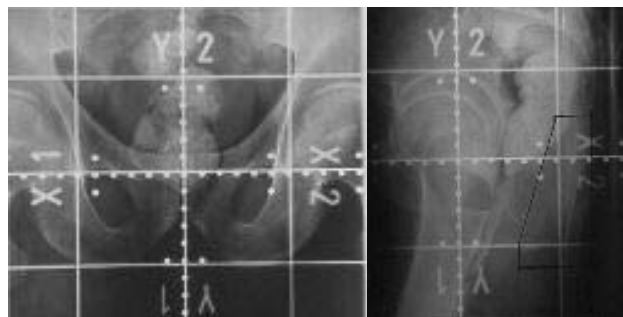
[nach Harliford 1996]

Operation \neq Radiotherapie: nur pathologisch gesicherte N0

	RT	OP
tumorfrei		
nach 10 Jahren:	67 %	50 - 72 %

[Hanks 1996]

Die Stadien 2b-c - also Tumoren, die mehr als einen halben Prostatalappen befallen haben - sind ein Grenzfall: Neuere Studien der RTOG (*Radiation Therapy and Onkology Group*) rechnen das schon zu den lokal fortgeschrittenen Karzinomen, sodass die Indikation zur Operation hier vielleicht schon strenger gestellt werden sollte.



Simulationsaufnahmen

Kennzeichnend für die perkutane Bestrahlung der Prostataloge ist dieses konservativ bemessene Zielvolumen, das mit Sicherheitsabstand die gesamte Prostata und die Samenblasen einschließt, nicht jedoch den regionalen Lymphabfluss. Die Bestrahlung erfolgt fast immer über eine 4-Felder-Technik, eine sogenannte 'Box',

mit rechteckigen Feldern. Wir kommen in 5 Einzeldosen zu 2 Gy pro Woche zu der Gesamtdosis von 60-66 Gy. Die Behandlung dauert also 6 - 7 Wochen. Die Aufnahmen stammen vom sogenannten „Simulator“, einer Röntgenanlage mit spezieller Geometrie.



Linearbeschleuniger

Es handelt sich um hochenergetische Photonenstrahlung, früher oft aus Telekobaltkanonen, mittlerweile aber praktisch nur noch aus Linearbeschleunigern, die sich durch eine bessere Tiefendosisverteilung und schärfere Feldränder auszeichnen. Hier ein Beschleuniger, rechts die Feldeinstellung am Patienten mit dem Licht- und Laser-Zielsystem. Wenn - wie hier - die Fertilität erhalten werden soll, werden die Hoden in einer dickwandigen Bleischutzhülle gelagert.

Ergebnisse der Strahlentherapie - tumorfrei nach 5 Jahren:

	PCS '73	PCS '78	PCS '83	Sammelst. '87 - 95	RTOG 7706 ('91)
T1	84 %	82 %	92 %	73 %	86 %
T2	66 %	63 %	71 %		104
n	366	531	112	2365	

[Hanks 1993, Zimmermann 1996]

primäre Strahlentherapie: Nebenwirkungen

akut: Proktitis, Zystitis, Hauterosion

WHO-Grad I	70 - 90 %
II	20 - 45 %
III	1 - 4 %

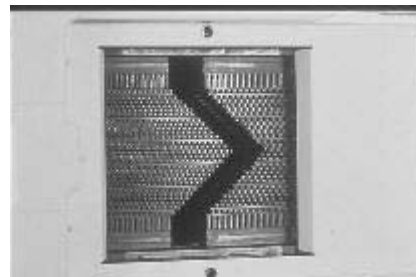
spät: Blutung, Ulkus, Striktur, Inkontinenz, Impotenz

leicht	16 - 19 %
schwer	1 - 3 % (operationsbedürftig)

Tod: 1/1633 Pat. (PCS 1973-85)

[Hanks 1993, Dearnaley 1995]

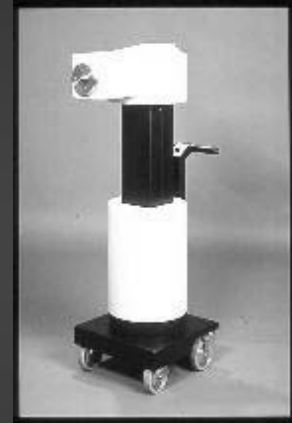
Hier die Nebenwirkungen dieser Bestrahlungstechnik. Ein gewisser Prozentsatz an Nebenwirkungen ist unvermeidlich, vor allem weil Anteile des Dünndarms, des Rektums und der Blase mitbestrahlt werden, also Risikoorgane mit hoher Strahlensensibilität. Obwohl diese NW nach unserer Ansicht tolerabel sind, streben wir hier künftig Verbesserungen an, aber ohne dass wir bei Dosis oder Zielvolumen Kompromisse eingehen wollen.



Eine Lösung bietet die sogenannte Konformitätsbestrahlung, d.h. das Zielvolumen wird so nah wie möglich der Anatomie des Patienten angepasst. Das ist möglich mit einem sogenannten „Mullleaf“-Kollimator. Er besteht aus zahlreichen, computergesteuerten Bleilamellen, sodass statt den üblichen rechteckigen Feldern nun absolut dem Tumervolumen angepasste Formen eingestrahlt werden können. Nach der aktuellen Literatur kann so durch Schonung von Blase und Darm das Nebenwirkungsprofil glatt halbiert werden.

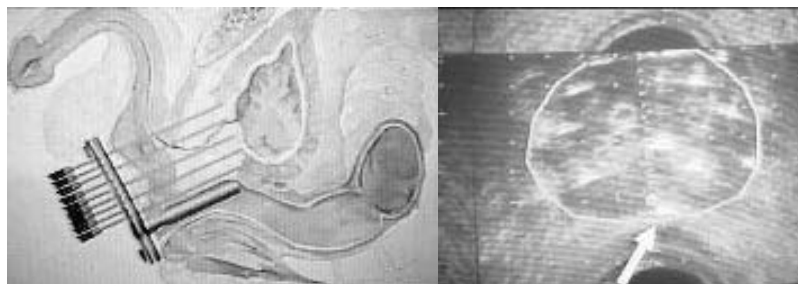
Brachytherapie

- (Radiogoldinstillation)
- I-125-Seeds
- Afterloading



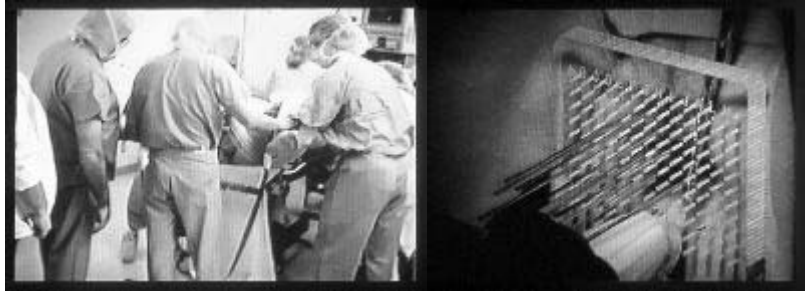
Kleine Tumoren, d.h. T1-T2a, wurden mit sehr guten Ergebnissen einer Brachytherapie („Bestrahlung aus der Nähe“) unterzogen. Diese Methode bietet einen konkurrenzlos schnellen Dosisabfall am Feldrand, also scharfe Ränder, was selbstverständlich sowohl Vorteil als auch Nachteil sein kann.

Für die Brachytherapie gibt und gab es verschiedene technische Ansätze. Von der in den 60er Jahren angewandten Instillation von flüssigem Radiogold ist man bald zu umschlossenen metallischen Trägern, sogenannten 'seeds' übergegangen. Diese kleinen Stäbchen sind meist mit I-125 gefüllt und werden entweder operativ implantiert, oder vom Damm her durch Hohladeln in die Prostata geschossen. Seit Mitte der 70er Jahre ist das ein intensiv genutztes Verfahren. Es gibt jedoch zwei Nachteile: Die Isodosen können nicht individuell variiert werden, und das Personal wird während der Einbringung der Seeds und beim Entfernen von fehlerhaft plazierten Exemplaren unnötig der Strahlung ausgesetzt. Manchmal geht auch das eine oder andere seed verloren.

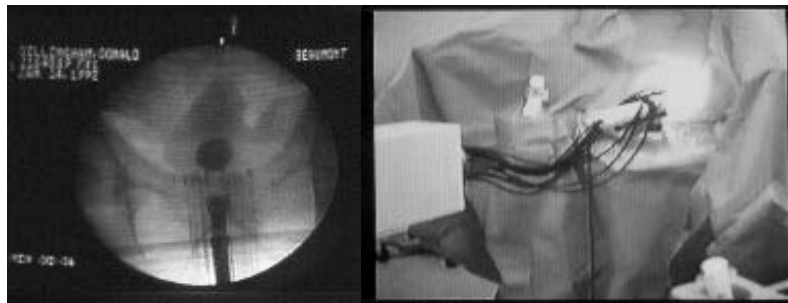


Afterloading-Nadeln: Schema und Ultraschall-Kontrolle

Eine gute Isodosenkontrolle und den besten Strahlenschutz der Umgebung, allerdings um den Preis einer recht invasiven Operation, bietet das Afterloading mit Iridium-beschickten Hohladeln, und zwar werden diese nicht mehr intraoperativ von suprapubisch eingebracht, sondern in Steinschnittlage vom Damm aus, transkutan. Das ist möglich, weil die Lage der Nadeln endosonographisch überwacht werden kann. Rechts eine Ultraschallaufnahme mit den Nadelreflexen in regelmäßigen Abständen.



Rechts die Führungsplatte, das sog. *Template*, durch die im Abstand von 5 mm ungefähr 7-12 Nadeln eingebracht werden. Die Nadeln haben 1.7 mm Außendurchmesser. Die Prozedur dauert etwa 30 Minuten und erfordert Spinalanästhesie. Nach Einbringung der Nadeln wird das Afterloading-Gerät angeschlossen, die Dosisverteilung rechnerisch vom Physiker optimiert und dann gleich bestrahlt. Diese Vorbereitungen dauern nochmals eine halbe Stunde.



Links eine Röntgenkontrolle der Nadellage, rechts das fertig angeschlossene Afterloadinggerät. Die radioaktive Iridiumquelle fährt ferngesteuert nacheinander alle Nadeln ab und bestrahlt die Prostata so innerhalb von 10 Minuten mit bis zu 100 Gy, an der Oberfläche des Organs noch 15 Gy. In zwei solchen Behandlungen im Abstand von zehn Tagen kann man so mindestens 30 Gy einbringen. Wenn man dann vor- und nachher noch eine Perkutanbehandlung in üblicher Methode schaltet, erreicht man im Zielvolumen erster Ordnung problemlos 60-65 und in der Nachbarschaft 45-50 Gy, also kurative Dosen.

Die Ergebnisse sind bei kleinen Tumoren (T1-2a, G1-2, PSA<10 ng/ml) ausgezeichnet mit 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 88 und 93 % [Zimmermann 1996, Middleton 1996, D'Amico 1996]. Dabei liegen die Nebenwirkungen, soweit berichtet, noch deutlich unter den Nebenwirkungen einer perkutanen Bestrahlung. Größere Tumoren rezidivieren häufig nach interstitieller Bestrahlung, weil der Isodosenabfall am Organrand zu steil ist und die Kapseldurchbrüche fast zwangsläufig unterdosiert werden. Darum kann die AL-Behandlung ab T3-Stadien höchstens noch als Boost eingesetzt werden, die wesentliche Dosis muß man perkutan einstrahlen.

1.2. Adjuvante Bestrahlung nach OP



Neben der primären Strahlentherapie gibt es auch die postoperative Prostatabestrahlung. Die Indikationsstellung ist in der Literatur uneinheitlich. Wir bestrahlen in den folgenden Fällen:

- bei pos. Schnitträndern (R1-Resektion). Nach der Operation sollte etwa 4-6 Wochen gewartet werden.
- Organüberschreitung (\geq pT2c)
- bei unzureichendem PSA-Abfall (Nadir $>$ 1 ng/ml)
- bei PSA-Wiederaanstieg ohne Nachweis von Metastasen
- bei klinisch manifestem Lokalrezidiv

Studien zeigen, daß in solchen Fällen eine wesentlich bessere lokale Kontrolle erzielt werden kann, die auch mit längeren Überlebenszeiten korreliert. Die Technik entspricht der perkutanen primären Bestrahlung, die Dosis im Zielvolumen sollte 55 - 60 Gy betragen, also etwas weniger als bei primärer Bestrahlung.

2. Lokal fortgeschrittenes PC: TxN+M0,T3-4NxM0 bzw. D

2.1. Potentiell kurative perkutane Bestrahlung

T3	=	einseitiger Kapseldurchbruch
T3b	=	beidseitiger "
T3c	=	Samenblasenbefall
T4	=	fixiert / Nachbarorgane befallen
N1	=	einzelner L.K \leq 2 cm
N2	=	L.K 2-5 cm oder multiple L.K $<$ 2 cm
N3	=	L.K $>$ 5 cm



Lokal fortgeschrittene Karzinome sind nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand nicht mehr kurativ zu operieren. Viele Publikationen zeigen aber, dass die Strahlentherapie zumindest einen großen Prozentsatz an Langzeitremissionen erbringt. Bei den meist älteren Patienten kann man in der Praxis bei 10-jährigem symptomfreien Überleben durchaus von Heilung sprechen.

**Ergebnisse der Strahlentherapie
- tumorfrei nach 5 Jahren:**

	PCS '73	PCS '78	PCS '83	Stanford '93	Sammelst. '87 - 95
T3-4	48 %	54 %	70 %	48 %	59 %
n	287	197	61	380	1345

[Hanks 1993, Zimmermann 1996]

2.2. Elektive RT der pelvinen Lymphknoten?

Eines unserer Probleme in der Strahlentherapie ist die Frage, ob bei lokal fortgeschrittenem PC die Lymphabflusswege des kleinen Beckens in das Bestrahlungsvolumen einbezogen werden sollen. Die Simulationsaufnahme zeigt das deutlich größere Zielvolumen. Das ergäbe Sinn, wenn es Patienten mit positiven Lymphknoten gibt, die noch keine Fernmetastasen haben, auch keine Mikrometastasen, sodass lokale Behandlung zur Heilung führen kann.



Wahrscheinlichkeit für pelvinen Lymphknotenbefall:

Stadium	Differenzierung	Tumorvolumen
T2 25 %	G1 16 %	<0.25 ml 5 %
T3 63 %	G2 39 %	2.5-7.9 ml 34 %
	G3 60 %	8-18 ml 72 %

[Barzell 1977]

Wahrscheinlichkeit für Fernmetastasierung innerhalb von 10 Jahren:

T1-2 N0	:	30 %
T3 N0	:	48 %
T1-3 N1	:	82 %

[Lee 1994]

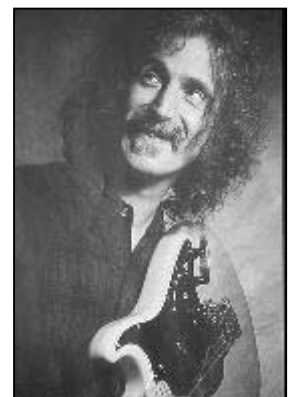
Amerikanische Autoren verweisen darauf, dass 80 % aller Patienten mit N+ - Stadien innerhalb von zwei Jahren metastasieren, also zum Diagnosezeitpunkt doch schon Mikrometastasen haben müssen. Folgerichtig fasst die amerikanische Nomenklatur alle N+ - und M1- Stadien in die prognostisch ungünstige Klasse D zusammen.

Leider gibt es für die 'elektive Beckenbestrahlung' bei lokal fortgeschrittenen Tumoren bis jetzt noch keine randomisierte Studie, nur eine Reihe von retrospektiven Daten mit widersprüchlichen Aussagen. Die Mehrheit der Autoren fand keine besseren Überlebensraten nach elektiver Beckenbestrahlung. Vermutlich ist bei sehr vielen Patienten eine okkulte Fernmetastasierung eingetreten, die auch bei optimaler lokaler Kontrolle die Lebenserwartung limitiert [Zimmermann 1996, Dearnaley 1995].

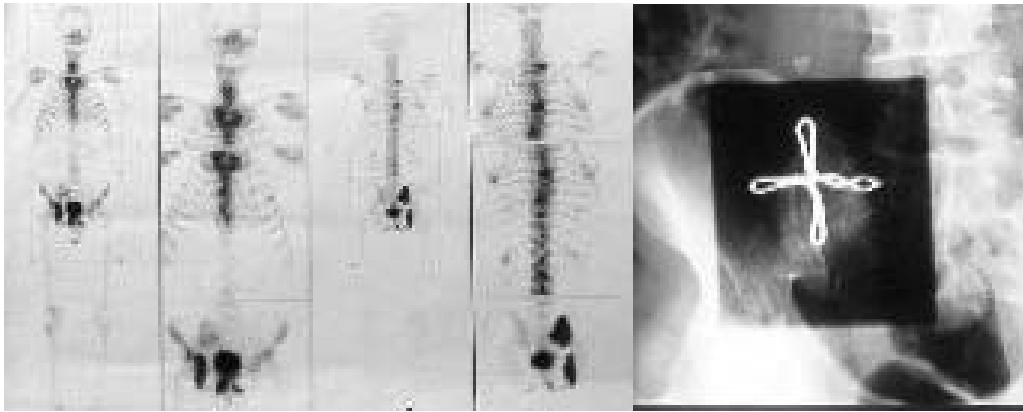
3. PC mit Fernmetastasen: TxNxM1 bzw. D2

3.1. Palliative perkutane RT der Skelett- und LK-Metastasen

Die meisten Fernmetastasen des Prostatakarzinoms entstehen im Skelett. Die Strahlentherapie kann im Rahmen der multimodalen, palliativen Behandlungsansätze einen Beitrag leisten, also zusätzlich zur Hormon- und Chemotherapie, wenn osteolytische Herde zu Frakturgefährdung und/oder zu Schmerzen geführt haben. Auch Lymphome, die durch ihre Raumforderung Komplikationen hervorgerufen haben, sind der Bestrahlung zugänglich. Rechts ein Patient, der am metastasierten Prostatakarzinom verstorben ist: der Musiker Frank Zappa.



Häufigstes Verfahren ist eine perkutane, möglichst kleinvolumig-gezielte Bestrahlung von Skelettmetastasen, über Stehfelder, bis zu Gesamtdosen von 36-40 Gy in Einzeldosen zu 2 Gy. In besonderen Fällen kann die Serie durch höhere Einzeldosen beschleunigt werden, z.B. 10 x 3 Gy.



Die Aufnahmen zeigen links die Skelettszintigraphie eines Patienten, die deutlich die Speicherung einer iliosacral links gelegenen Metastase zeigt. Rechts dann das gezielte, kleinvolumige Strahlenfeld. Die Metastase ist 8 Wochen nach Ende der Bestrahlungsserie resklerosiert, der Patient vorläufig schmerzfrei.

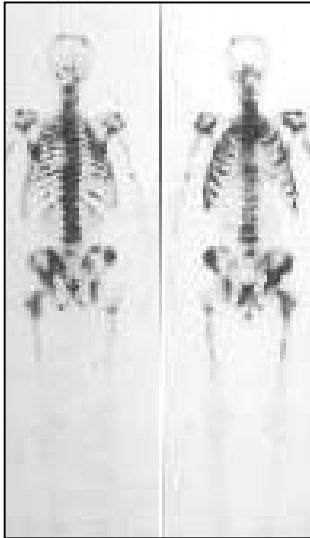


Der subjektive Wirkungseintritt kann durch antientzündliche Vorgänge schon nach wenigen Tagen einsetzen. Statistisch werden in etwa 70 % der Behandlungen die Beschwerden merklich vermindert, nach 12 Monaten sind noch 50 % der Patienten weitgehend schmerzfrei [Zimmermann 1996]. Nebenwirkungen spielen bei den verabreichten Dosen praktisch keine Rolle.

3.2. Palliative Halbkörperbestrahlung

3.3. Alternativ dazu Nukleartherapie, z.B. mit Sr-89

- Lokalbestrahlung
- Halbkörper-Bestrahlung
- Nuklide (z.B. Sr-89)



Derselbe Patient wie eben, zwölf Monate später.

Mittlerweile ist es zu einer diffusen Metastasierung im gesamten Skelettsystem gekommen. Typisch ist die relative Minderbelegung der bestrahlten Filia links iliosacral. Solche diffusen Skelettinfiltrationen können mit einer einmaligen Halbkörperbestrahlung, also entweder des Ober- oder des Unterleibes, mit etwa 6-8 Gy behandelt werden. Das Verfahren wird besonders in Großbritannien häufig angewendet. Es kommt in 60-70 % zu Besserungen. Das Verfahren ist allerdings nicht ohne Risiko, da erhebliche Nebenwirkungen an der Magen-Darm-Schleimhaut und dem Knochenmark fast unvermeidbar sind. Der Patient muss deshalb stationär aufgenommen und sorgfältig internistisch vorbehandelt werden.

Alternativ dazu ist heute der Einsatz von Radionukliden möglich. Die größten Erfahrungen weltweit sind mit radioaktivem Strontium (Sr-89) verfügbar. In Form von gelöstem Chlorid können 150 mBq des Schwermetalls injiziert werden. Es reichert ähnlich wie Kalziumionen selektiv an Stellen mit erhöhtem Knochenumbau an und erreicht so gezielt Skelettmetastasen, bei vertretbarer Belastung des übrigen Knochens, des Knochenmarks und der Weichteile.

Die Metastasen erhalten erfahrungsgemäß zwischen 9 und 90 Gy Strahlendosis.

In 30 % kommt es zu einer passageren Neutropenie, weitere Nebenwirkungen sind selten. Die Beschwerdebesserung kann in 70 - 80 % erwartet werden und hält im Durchschnitt 6 Monate an. Nachweislich wirkt das besser als die Halbkörperbestrahlung, bei weniger Nebenwirkungen, und es sind später auch weniger herkömmliche Metastasenbestrahlungen erforderlich. Die stammen von einer multizentrischen, britischen Studie von 1993 mit 284 Patienten.

Für den Patienten ist die Möglichkeit positiv, das Medikament ambulant zu verabreichen. Da es sich um einen reinen Betastrahler handelt, tritt keine Strahlung aus dem Patienten aus und es bestehen keine strahlenschutztechnischen Bedenken. Hemmender Faktor war bisher nur der Preis mit ca. 2000.- DM pro Injektionsdosis. Andererseits werden durch kürzere stationäre Aufenthalte, weniger konventionelle Bestrahlungen und geringeren Medikamentenverbrauch der Betroffenen auch Gelder eingespart.

4. Zusammenfassung

Die frühen Tumorstadien T1-2, nach neueren Vorschlägen nur bis einschließlich 2a, also bis zum Befall eines halben Prostatalappens, können sowohl durch radikale Prostatektomie als auch durch Strahlentherapie in gleichem Ausmaß geheilt werden. Die Operation hat Priorität, die perkutane oder interstitielle Bestrahlung kann aber sehr gut bei älteren Patienten mit Vorerkrankungen und erhöhtem Operationsrisiko eingesetzt werden, oder wenn der Patient es z.B. wegen der geringeren Impotenzgefahr wünscht. Nach Strahlentherapie ist vorwiegend mit milden bis mittleren Proktitiden und Zystitiden zu rechnen.

Lokal fortgeschrittene Stadien, also T2b - T4, sowie alle Stadien mit klinisch nachgewiesenem Lymphknotenbefall, sollen primär der Strahlentherapie zugeführt werden, die eine echte kurative Chance bietet. Allerdings muß in den meisten Fällen von positiven Lymphknoten auch mit einer gleichzeitigen, wenn auch okkulten Fernmetastasierung gerechnet werden.

Postoperative Strahlentherapie empfehlen wir bei positiven Schnitträndern, bei Organüberschreitung, bei fehlendem PSA-Abfall oder Wiederanstieg des PSA, ferner bei nachgewiesenem Lokalrezidiv.

Metastasierte Prostatakarzinome werden multimodal palliativ behandelt. Gemeinsam mit hormonellen Verfahren, Chemotherapie und symptomorientierten Operationen kommt die Strahlentherapie zum Einsatz. Begrenzte Skelett- und Lymphknotenmetastasen können bestrahlt werden, wenn Frakturgefahr oder Schmerzen das erfordern. Bei diffuser Skelettmetastasierung kann mit knochensuchenden Radionukliden wie Strontium noch gute Palliation geleistet werden.