

Entscheidungskriterium Nebenwirkungen

Mit welchem Verfahren ist dem Patienten am besten gedient?

VON U. GANSWINDT, C. BELKA

Operation oder Strahlentherapie: Beim Prostatakarzinom hängt die Wahl des Verfahrens nicht nur vom Tumorstadium, sondern vor allem auch von den zu erwartenden Nebenwirkungen ab. Kann ich mit Rektumbeschwerden besser leben als mit einer Inkontinenz? Werde ich impotent? Fragen wie diese rücken für den Patienten in den Vordergrund und müssen in ausführlichen Gesprächen gemeinsam mit dem jeweiligen Facharzt diskutiert werden.

— Basierend auf den Prognosefaktoren T-Stadium, initialer PSA-Wert und Gleason-Score (s. S. 35) lässt sich jeder Prostatakarzinompatient einem Risikoprofil – bezogen auf Metastasierungsrisiko und Mortalität – zuordnen [22]. Das Risikoprofil ermöglicht eine prognostische Aussage und muss beim Therapieentscheid berücksichtigt werden.

Unterschieden werden (grob)

- **niedriges Risiko** (klinisches Stadium T1c, T2a, PSA < 10 ng/ml, Gleason-Score < 7),
- **intermediäres Risiko** (klinisches Stadium T2b, T2c, oder PSA-Wert 10–20 ng/ml oder Gleason-Score \geq 7) und
- **hohes Risiko** (klinisches Stadium \geq T3a oder PSA-Wert > 20 ng/ml oder PSA-Wert 10–20 ng/ml mit Gleason-Score \geq 7).

Chirurgische Therapie

Das Ziel chirurgischer Verfahren ist die komplette Prostatovesikulektomie.

- Die **retropubische radikale Prostatektomie** ist das weltweit am häufigsten durchgeführte Verfahren mit der längsten Nachbeobachtungszeit.
- Alternativ wird auch die **perineale radikale Prostatektomie** durchgeführt.
- In zunehmendem Maße kommt heute auch die **laparoskopische radikale Prostatektomie** zum Einsatz. Vorteile der laparoskopischen Operation wer-

den v. a. in der geringeren Invasivität und rascheren postoperativen Erholung gesehen, wobei längere Nachbeobachtungszeiten hinsichtlich der lokalen Kontrollraten erforderlich sind.

Die operativen Verfahren ermöglichen eine exakte histopathologische Tumorklassifikation einschließlich des Nachweises eines möglichen Lymphknotenbefalls (bei Lymphadenektomie) und lassen damit eine eindeutige

Beurteilung über die Prognose der Erkrankung wie auch evtl. notwendige adjuvante Therapiemaßnahmen zu.

Strahlentherapie

Für die Strahlentherapie der Prostata stehen prinzipiell zur Verfügung

- die perkutane Bestrahlung (Abb. 1a, b),
- die interstitielle Brachytherapie (Abb. 1c, d) oder
- eine Kombination beider Verfahren.

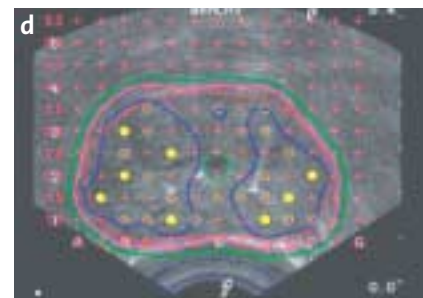
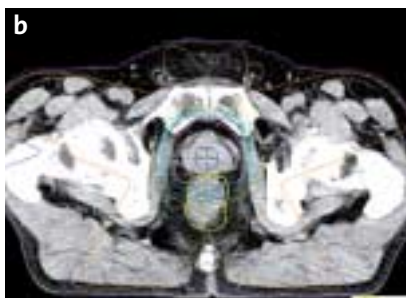
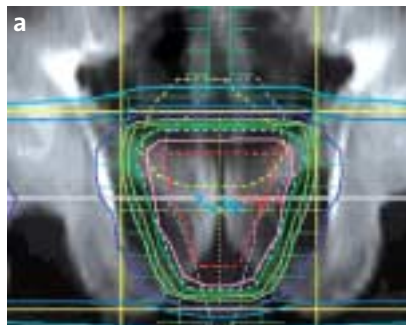


Abb. 1 Strahlentherapeutische Verfahren beim Prostatakarzinom. Perkutane Strahlentherapie: CT-Planung (a) und IMRT (b); Interstitielle Brachytherapie mit ¹²⁵Jod-Seeds: Durchleuchtungsfilm (c) und Ultraschallbild mit Dosisverteilung (d).

Prof. Dr. med. Claus Belka
Radioonkologische
Klinik,
Universitätsklinikum
Tübingen



Die perkutane Strahlentherapie erfolgt heute i. d. R. mit hochenergetischen Photonen als CT-geplante konformale Bestrahlung und deren Weiterentwicklung, der intensitätsmodulierten Radiotherapie (IMRT) (Abb. 1a und b). Zunehmend wird auch der Einsatz von Protonen getestet, was bisher aber nur auf einige Zentren beschränkt ist.

Bei der Brachytherapie wird zwischen der permanenten Implantation von Radionukliden (¹²⁵Jod-Seeds, Abb. 1c und d, ¹⁰³Palladium-Seeds) und dem temporären Einbringen einer Strahlenquelle mittels Afterloading zu unterscheiden.

Ziel der Behandlung ist eine komplette Vernichtung aller mikrosko-

pischen und makroskopischen Tumorangeile. Zielvolumen ist immer die gesamte Prostata sowie in Abhängigkeit vom Risikoprofil auch die Samenbläschen oder der pelvine Lymphabfluss.

Dosis-Wirkungs-Beziehungen sind mittlerweile gut belegt [8, 18]. Die Gleichwertigkeit zu operativen Verfahren hinsichtlich der lokalen Kontrolle ist gegeben, wenn eine ausreichend hohe Strahlendosis appliziert wird [12].

Ein weiterer Ansatz ist die neoadjuvante, simultane oder adjuvante hormonablativ Therapie, für die verbesserte lokale Kontrollraten bei Patienten mit intermediärem und hohem Risikoprofil gezeigt wurden [6, 9, 14, 17, 21].

Optionen bei niedrigem Risiko

Prinzipiell kommen für den Niedrigrisikopatienten alle genannten Verfahren infrage. Damit lassen sich lokale Kontrollraten (10 bzw. 5 Jahre) bis über 90% erreichen. Bei anzunehmender therapeutischer Gleichwertigkeit zeigen die verschiedenen Verfahren jedoch Unterschiede hinsichtlich der zu erwartenden Nebenwirkungen [20] (Tabelle 1).

So bewirkt die **Prostatektomie** im Vergleich mit strahlentherapeutischen Verfahren höhere Raten an Impotenz und Inkontinenz. Die besten funktionellen Ergebnisse sind beim Niedrigrisikopatienten (höhere Rate an nervenschonenden Operationen) und beim jungen Patienten zu erwarten.

Bei den **strahlentherapeutischen Verfahren** treten Nebenwirkungen potenziell an Rektum und Harnröhre/Blasenboden auf. Akute Symptome im Sinne einer möglichen Proktitis, Urethritis oder Zystitis bilden sich meist in den ersten Wochen zurück. Spättoxizitäten treten bei konventioneller konformaler Bestrahlungstechnik mit einer Häufigkeit von 5–15% als chronische Proktitis oder obstruktive Miktionsbeschwerden auf; eine Harninkontinenz wird kaum beobachtet.

Die radiogene Impotenzrate ist unmittelbar nach Radiotherapie deutlich geringer als nach Operation, steigt statistisch aber im Laufe von Jahren allmählich an [12, 16, 19, 20, 25, 26].

Die interstitielle Brachytherapie mit permanenten ¹²⁵Jod- oder ¹⁰³Palladium-Seeds wird nur für Patienten mit einem Prostatavolumen < 40 ml empfohlen [2]. Kontraindikationen sind

- ein Prostatavolumen von > 60 ml,
- eine relevante Harnentleerungsstörung sowie
- eine vorangegangene transurethrale Resektion der Prostata (TUR-P).

Bei nachweislich peripherem, kapselnahem Tumorsitz muss die Möglichkeit zur Seeds-Einlage ebenfalls sehr kritisch geprüft werden.

Bei entsprechender Selektion sind die Ergebnisse der permanenten interstitiellen Brachytherapie mit denen der perkutanen Strahlentherapie vergleichbar [23]. Ein Vorteil der Seeds-Einlage liegt

Quelle: nach [20]

Tabelle 1		
Lebensqualität und Nebenwirkungen – Prostatektomie vs. Radiotherapie*		
Subjektive Beschwerden	Operation	Strahlentherapie
Blase	11,2%	2,3%
Rektum	3,3%	8,4%
Potenz	Alter < 60 Jahre 59,4%	Alter < 60 Jahre 53,2%
	Alter > 60 Jahre 25,3%	Alter > 60 Jahre 46,1%
*Gefragt wurde nach einer subjektiven Einschränkung durch Beschwerden im jeweiligen Bereich 24 Monate nach Ende der Therapie. (Die Untersuchung spiegelt den Istzustand wieder, es erfolgte keine Längsschnittuntersuchung.)		

Tabelle 2					
Nutzen der verschiedenen Verfahren im Vergleich					
Potenziell kurative Therapie	Alter 65 Jahre	Alter 70 Jahre	Alter 75 Jahre	Alter 80 Jahre	Alter 85 Jahre
Grading 1					
Grading 2					
Grading 3					
Radikale Prostatektomie	Alter 65 Jahre	Alter 70 Jahre	Alter 75 Jahre	Alter 80 Jahre	Alter 85 Jahre
Grading 1					
Grading 2					
Grading 3					
Moderne Radiotherapie	Alter 65 Jahre	Alter 70 Jahre	Alter 75 Jahre	Alter 80 Jahre	Alter 85 Jahre
Grading 1					
Grading 2					
Grading 3					
	Kein Nutzen	Fraglicher Nutzen	Kleiner Nutzen	Großer Nutzen	

Therapieentscheidung

Berücksichtigen Sie das Alter des Patienten!

Ältere Patienten mit assoziierten Komorbiditäten und entsprechend höherem Operationsrisiko werden eher einer Strahlentherapie zugewiesen. Die Annahme, dass eine Strahlentherapie bei jüngeren Patienten generell schlechter wirkt, wurde widerlegt [10]. Jüngere Patienten sollten jedoch darauf hingewiesen werden, dass die Nachbeobachtungszeiten einer hoch dosierten Strahlentherapie gegenwärtig kürzer sind als verfügbare Daten zur Prostatektomie.

Das Zweitkarzinomrisiko nach Strahlentherapie könnte bei sehr jungen Pa-

tienten aufgrund der langen Latenzzeit theoretisch relevanter sein als beim älteren Patienten. Hierzu liegen widersprüchliche Daten vor [3, 11].

Bei älteren Patienten ist der Nutzen einer lokal kurativen Therapie am höchsten bei geringen Komorbiditäten und intermediärem oder hohem Gleason-Score. Hier konnten Alibhai et al. eine signifikante Verbesserung von Lebenserwartung und Lebensqualität nachweisen (Tabelle 2) [1]. In dieser Situation sollte also auch dem alten Patienten eine kurative Therapieoption angeboten werden.

im einmaligen Eingriff (z. T. auch ambulant) gegenüber einem 10- bis 14-tägigen stationären Aufenthalt zur Prostatektomie mit anschließendem Kontinenztraining oder einer mindestens siebenwöchigen ambulanten Behandlungszeit bei der perkutanen Bestrahlung.

Die Wertigkeit einer additiven Hormontherapie gilt beim Niedrigrisikopatienten als nicht belegt.

Intermediäres Risiko

Beim intermediären Risikoprofil kommen prinzipiell ebenfalls alle genannten Verfahren in Betracht, wobei eine alleinige Seeds-Einlage wegen des höheren Risikos einer kapselüberschreitenden Tumorausdehnung nicht eindeutig empfohlen werden kann [2]. An einigen Zentren werden daher Seeds mit perkutaner Bestrahlung kombiniert.

Mit der radikalen Prostatektomie oder einer ausreichend hoch dosierten perkutanen Bestrahlung lassen sich vergleichbare lokale Kontrollraten erzielen (5 Jahre 60–90%). Die Erhöhung der Strahlendosis auf ≥ 74 Gy (primäre Behandlung) führt zu der Prostatektomie vergleichbaren lokalen Kontrollraten [7, 13].

Die Anwendung moderner Strahlentherapietechniken ermöglicht eine verbesserte Rektumschonung, wobei zur Dosisescalation zunehmend eine IMRT oder auch ein zusätzlich verabreichter Brachytherapie-Boost mittels Afterloading zur Anwendung kommt.

Vor jedem Therapieentscheid muss ein Lymphknoten-Sampling in Betracht gezogen werden. Alternativ kann auch die strahlentherapeutische Mitbehandlung des pelvinen Lymphabflusses (45 bis 50 Gy perkutan) bei einem angenommenen Lymphknotenbefallrisiko $> 15\%$ die lokale Kontrolle erhöhen [15, 21].

Für den zusätzlichen Einsatz einer kompletten Hormonblockade konnten verbesserte lokale Kontrollraten gezeigt werden, wenngleich die optimale Dauer noch nicht endgültig geklärt ist. Sinnvoll scheint ein kurzzeitiger neoadjuvanter und simultaner Einsatz wie auch eine adjuvante Gabe über vier Monate [6, 9, 14, 17, 21].

Hohes Risiko

Für Hochrisikopatienten besteht ein erhebliches Risiko einer subklinischen Tumorzellaussaat in Lymphknoten oder andere Organstrukturen. Diese gilt als häufigste Ursache für ein Therapieversagen. Lokale Kontrollraten sinken sowohl nach Operation als auch nach alleiniger Bestrahlung der Prostata auf bis zu unter 30%. Darüber hinaus besteht bei lokal fortgeschrittenen Tumoren ein hohes Risiko einer nicht radikalen Operation mit anschließender Tumorprogression wie auch einer erhöhten Inkontinenz- und Impotenzrate nach Prostatektomie.

Bei nicht radikaler Operation kann die lokale Kontrolle zwar durch eine ad-

juvante Bestrahlung der Prostataloge erhöht werden [5, 24, 27]; dies rechtfertigt aber keine geplante Kombination beider Verfahren, v. a. im Hinblick auf die nicht nachgewiesene verbesserte lokale Kontrolle bzw. eine im Einzelfall mögliche Addition von Toxizitäten.

Für die strahlentherapeutischen Verfahren gilt, dass eine alleinige Seeds-Einlage wegen der Tumorausdehnung nicht empfohlen wird. Für die perkutane Strahlentherapie ergab sich für den Hochrisikopatienten kein signifikanter Benefit bei Erhöhung der Strahlendosen > 74 Gy.

Eine perkutane Strahlentherapie mit Erfassung des pelvinen Lymphabflusses in Kombination mit einer Hormonblockade führt zu verbesserten Kontrollraten [4]. Die biochemische Rezidivfreiheit betrug mit dieser Kombination nach vier Jahren 61% (RTOG 9413-Studie). Bei neoadjuvanter Langzeithormontherapie (3 Jahre) lag in der EORTC-Studie das Gesamtüberleben nach acht Jahren bei 70% im Kombinationsarm versus 40% im alleinigen Bestrahlungsarm.

Literatur bei den Verfassern**Für die Verfasser:**

Dr. med. Ute Ganswindt
Radioonkologische Klinik
Universitätsklinikum Tübingen
Hoppe-Seyler-Str. 3
D-72076 Tübingen
E-Mail: ute.ganswindt@med.uni-tuebingen.de

Summary**Treatment of the Various Stages of Prostate Carcinoma**

Prostatectomy and radiotherapeutic methods for the curative treatment of locally limited cancer of the prostate are associated with comparable tumor-control rates. The decision as to which procedure should be applied depends not only on the stage of the disease, but also on the spectrum of side effects that must be expected, and their acceptance by the patient. Prior to decision-making, the individual risk profile should be determined as accurately as possible.

Keywords: Prostate Carcinoma – Prostatectomy – Radiotherapy