

Prostatakarzinom

Ablation durch computergesteuerte Radiochirurgie

Mit der stereotaktischen Radiochirurgie lassen sich lokal gut abgrenzbare Tumoren präzise entfernen – schmerzlos, nicht invasiv und ohne Narkose. Das umliegende Gewebe wird dabei nur gering mit Strahlung belastet. Das wirkt sich günstig auf die Verträglichkeit der Therapie und die Lebensqualität der Patienten aus. Inzwischen liegen mehrjährige Erfahrungen mit der Radiochirurgie für die Behandlung von Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen vor. Studiendaten lassen erkennen, dass die Strahlenchirurgie bei diesen Patienten mindestens genauso effektiv ist wie herkömmliche Therapien, mit zugleich deutlich verkürzter Behandlungsdauer und geringem Nebenwirkungspotenzial.

Impressum

„Ablation durch computergesteuerte Radiochirurgie“
Literatur und Interview

Bericht:
Dr. Thomas Meißner, Erfurt

Redaktion:
Dr. Annette Schilling

Leitung Corporate Publishing:
Ulrike Hafner (verantwortlich)

Report in „Der Onkologe“
Band 24, Heft 4, April 2018

Mit freundlicher Unterstützung der
Europäischen Cyberknife Zentrums
München-Großhadern

Die Herausgeber der Zeitschrift
übernehmen keine Verantwortung
für diese Rubrik.

Springer Medizin Verlag GmbH
Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin
Geschäftsführer: Joachim Krieger,
Fabian Kaufmann

Die Springer Medizin Verlag GmbH
ist Teil der Fachverlagsgruppe
Springer Nature.

© Springer Medizin Verlag GmbH

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Das Ziel eines radiochirurgischen Eingriffs bei lokal begrenzten Tumoren ist die Zerstörung sämtlicher Tumorzellen. Der robotergesteuerte Linearbeschleuniger Cyberknife arbeitet dabei mit einer Genauigkeit, die vergleichbar ist mit der Verwendung eines Skalpell: Tumorgewebe wird vollständig entfernt und benachbartes gesundes Gewebe weitestgehend geschont. Die Genauigkeit liegt im Submillimeterbereich. Die Kurz- und Langzeittoxizität der applizierten Strahlendosen ist gering [1]. Beim Prostatakarzinom stelle diese Technologie eine Alternative zu der Operation dar – zumindest in frühen Tumorstadien, sagt Prof. Dr. Alexander Muičević, München.

Konvergenzbestrahlung ins Zielgebiet

Die hohe Präzision wird ermöglicht durch den an einen Roboterarm gekoppelten Photonenstrahler in Verbindung mit einem computergesteuerten Lokalisationssystem. Ein stereotaktischer Rahmen ist nicht erforderlich. Bewegungen gleicht der Roboter mithilfe eines 3D-Bildführungssystems aus.

„Die Prostata bewegt sich während der Behandlung um bis zu einen Zentimeter“, erklärt Muičević. „Mit dem Trackingsystem wird die Bestrahlung online nachgeführt. Somit können wir die Dosis viel besser als bei herkömmlicher Bestrahlung auf den Tumor konzentrieren. Daraus resultiert ein starker Dosisabfall zum gesunden Gewebe hin (Abb. 1); beim Prostatakarzinom werden also insbesondere Rektum und Blase geschont.“

Hypofraktioniertes Therapie-regime mit fünf Sitzungen

Geeignet für die radiochirurgische Therapie sind Patienten mit niedrig- und mittelgradigen Prostatakarzinomen. „Wir würden Patienten ab 60 Jahren mit einem Gleason-Score von 6 oder 7 und einem PSA (prostataspezifisches Antigen)-Wert von bis zu 15 ng/ml behandeln“, skizziert Muičević die international derzeit übliche Indikationsstellung. Mit der prätherapeutischen Computer- und Magnetresonanztomografie (MRT) werden die Größe, die Form und die Lokalisation der zu behandelnden Läsionen bestimmt, die Konturen des Tumors und der Risikoorgane eingegeben sowie die Soll-dosis im Tumor und die Toleranzdosen der Risikoorgane. Daraus errechnet der Computer die optimalen Bestrahlungsfelder. Sehr wichtig ist es, in der MRT eine Kapselüberschreitung des Tumors auszuschließen.

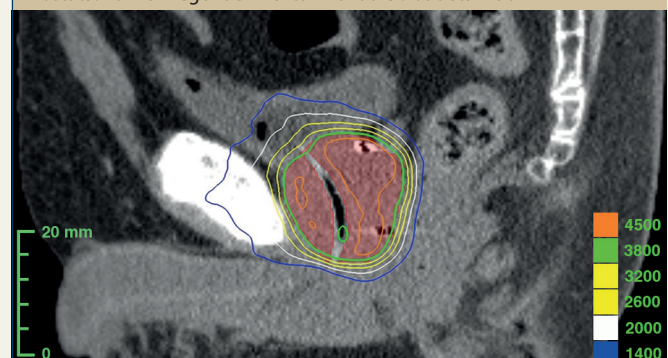
Als optimale Strahlendosen unter Berücksichtigung von Effek-

tivität und Verträglichkeit haben sich 35–40 Gy herausgestellt, aufgeteilt in vier bis fünf Fraktionen, die an aufeinanderfolgenden Tagen appliziert werden. In München wird derzeit ein hypofraktioniertes Regime mit fünf Mal 7 Gy praktiziert (Hypostat-Protokoll [2]).

Mehr als 90 % der Patienten nach fünf Jahren ohne Rezidiv

Die Therapieergebnisse aus großen Patientenstichproben stammen bevorzugt aus den USA. So haben acht US-amerikanische Behandlungszentren ihre Resultate aus prospektiven Phase-II-Studien gepoolt: Insgesamt wurden die Daten von 1.100 Patienten mit lokal begrenzten Prostatakarzinomen niedrigen Risikos (58%), intermediären Risikos (30%) oder hohen Risikos (11%) erfasst. Die Patienten waren im Zeitraum von 2003–2011 radiochirurgisch behandelt worden, im Median mit 36,25 Gy in vier bis fünf Fraktionen. Ein Teil der Patienten hatte über im Median vier Monate eine Hormontherapie er-

Abb. 1 Die Verschreibungsdosis (grün, 35 Gy) umschließt exakt die Prostata. Zum anliegenden Rektum fällt die Dosis stark ab



Quelle: Europäisches Cyberknife Zentrum München-Großhadern

halten. Fünf Jahre nach der Radiochirurgie waren insgesamt 93% der Patienten biochemisch rezidivfrei. Patienten mit einem initialen Gleason-Score von ≤ 6 waren zu 95% rezidivfrei, bei einem initialen Gleason-Score von ≥ 8 waren es 78% ($p < 0,001$). Die PSA-Werte waren nach drei Jahren im Median auf 0,20 ng/ml gesunken [3].

Für 135 Patienten aus dieser Kohorte mit meist niedriggradigem bis intermediärem Prostatakarzinom liegen bereits Ergebnisse nach 60–72 Monaten vor. 97% von ihnen waren nach fünf Jahren biochemisch rezidivfrei, und zwar unabhängig von der applizierten Gesamtstrahlendosis zwischen 35 und 40 Gy und von einer eventuell stattgefundenen antiandrogenen Therapie. Dies werten die Studienautoren um Prof. Dr. Christopher King, Los Angeles, USA, als Hinweis auf eine mindestens ebenso große Effektivität wie nach radikaler Prostatektomie, nach externer konventioneller Strahlentherapie mit 78 Gy oder nach permanenter Brachytherapie [3].

Registerdaten bestätigen gute Verträglichkeit

Aus dem 2010 gegründeten Registry for Prostate Cancer Radiosurgery (RPCR) in den USA sind kürzlich Daten von fast 2.000 behandelten Patienten aus 45 teilnehmenden Zentren veröffentlicht worden. 86% von ihnen waren ausschließlich radiochirurgisch behandelt worden. Nach zwei Jahren waren 92% biochemisch rezidivfrei, bei Patienten mit niedrigem bis intermediärem Risiko waren es 99% und 97%. Die PSA-Spiegel fielen in den ersten sechs Monaten nach der Behandlung stark ab und sanken danach weiter kontinuierlich. In den ersten drei Monaten traten erstgradige Nebenwirkungen wie vermehrter Harndrang und Dysurie auf. Es gab keine Berichte über drittgradige Blasen-toxizitäten. Lediglich bei einem Patienten war eine drittgradige gastrointestinale Nebenwirkung (rektale Blutung) festgestellt worden. Bei 80% der Patienten im Alter von unter 70 Jahren blieb die erektile Funktion erhalten [3].

Hauptindikationen für die Radiochirurgie

Das Spektrum der radiochirurgischen Behandlungen umfasst die Bestrahlung von kleinen sowie lokal begrenzten Tumoren im Kopfbereich, an der Wirbelsäule, von abdominalen Organen sowie Malignomen im Becken. Hauptindikationen sind derzeit:

- zerebrale Meningeome
- Akustikusneurinome
- Angiome
- Aderhautmelanome des Auges
- spinale Metastasen, Neurinome und Meningeome
- Bronchialkarzinom (Stadium I/II) und Lungenmetastasen
- primäres Leberzellkarzinom und Lebermetastasen
- Nierenzellkarzinom
- Urothelkarzinom
- Prostatakarzinom

Diese Daten entsprechen der Erfahrung von Muičević: „Typisch ist, dass zwei bis drei Wochen nach der Therapie vermehrt dysurische Beschwerden auftreten, also häufigeres Wasserlassen, eventuell auch ein Brennen sowie verstärkter Harndrang, besonders nachts“. Nach der dritten Woche klinge diese Symptomatik ab, nach vier bis fünf Wochen sei die Blasenfunktion im Allgemeinen normalisiert. Diese Sicherheit sowie die kurze Therapiedauer von etwa 30 Minuten pro Therapiesitzung ermögli-

chen einen guten Behandlungskomfort: Patienten sind in der Lage, die ambulante Therapie in den Alltag zu integrieren.

Literatur

1. Kupelian P et al., *Pract Radiat Oncol* 2015, 5:188–192
2. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02635256>
3. King CR et al., *Radiother Oncol* 2013, 109:217–221
4. Freeman D et al., *Front Oncol* 2015, 4:369
5. Ludgate CM, *Clin Cancer Res* 2012, 18:4522–4525
6. Ost P et al., *Eur Urol* 2015, 67:852–863

Verkürzte Therapiedauer im Vergleich zur herkömmlichen Strahlentherapie

Interview mit Prof. Dr. Alexander Muičević, Europäisches Cyberknife Zentrum München



Inwiefern ist die computergesteuerte Radiochirurgie bei Prostatakarzinomen inzwischen validiert?

Muičević: Noch ist die Methode beim lokal begrenzten Prostatakarzinom keine Standardtherapie. Die Studienergebnisse der letzten Jahre sind jedoch recht überzeugend: Die Behandlung ist effektiv bei deutlich kürzerer Therapiedauer als bei herkömmlichen Therapien und bei guter Verträglichkeit [1, 3, 4]. Wir arbeiten seit 2005 mit der radiochirurgischen Methode, 2007 haben wir den ersten Patienten mit Prostatakarzinom behandelt. Derzeit schließen wir gemeinsam mit anderen universitären Zentren Patienten

in eine vom BFS genehmigten Untersuchung ein. Die Nachfrage ist sehr groß.

Wie ist die ausgeprägte Effektivität zu erklären?

Muičević: Die hohe Strahlendosis im Zielgewebe führt zu DNA-Doppelstrangbrüchen und damit zum Zelltod. Die Prostata als Organ bleibt erhalten. Zusätzlich zu diesem lokal ablativen Effekt stimulieren die hohen Einzeldosen immunologische Faktoren im umgebenden gesunden Gewebe. Des Weiteren ist ein direkter, die Tumorgefäße komprimierender Effekt sichtbar [5].

Warum kann die Radiochirurgie bei lokal begrenztem Prostatakarzinom nicht in einer einzigen Sitzung erfolgen wie in anderen Indikationen auch?

Muičević: Es ist zu bedenken, dass bei einer herkömmlichen Strahlentherapie bis zu 40 Sitzungen innerhalb von acht Wochen durchgeführt wurden, jetzt sind wir bei fünf Sitzungen innerhalb einer Woche. Erste Zentren arbeiten bereits mit drei Sitzungen. Ich bin überzeugt, dass künftig bei ausgewählten Patienten auch eine Sitzung ausreichend sein wird. Wir wollen aber keine starken Toxizitäten auslösen. Es gibt sehr gute Daten für das Regime mit vier bis fünf Sitzungen [3], deshalb halten wir uns daran.

Ist die Radiochirurgie mit weiteren Therapieoptionen kombinierbar?

Muičević: Beim Prostatakarzinom ist die Radiochirurgie eine Alternative zu der Operation, zumindest in frühen Tumorstadien und entsprechend der oben genannten Ein-

schlusskriterien. In begrenztem Umfang wurde die Radiochirurgie bereits mit einer Hormonbehandlung kombiniert. Wir haben auch die lokale Behandlung von Lymphknotenmetastasen beim Prostatakarzinom gemeinsam mit einer internationalen Gruppe geprüft und einen Überlebensvorteil nachweisen können [6]. Denkbar wäre z.B. weiterhin, ein Prostatakarzinom lokal radiochirurgisch zu behandeln und das Lymphknotenengebiet zusätzlich mit herkömmlichen Strahlentechniken zu bestrahlen. Oder es wird ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom chirurgisch abgesetzt und eine operativ schwer zu erreichende Lymphknotenmetastase radiochirurgisch behandelt. Prinzipiell sollten aber solche Therapiekombinationen in Studien geprüft werden, bevor sie breit angewendet werden.