

Neue Therapiestrategie ergänzend zu active surveillance und radikaler Ektomie

Fokale Therapie des Prostatakarzinoms

In industrialisierten Ländern ist der Prostatakrebs das am häufigsten auftretende Malignom beim Mann und die zweithäufigste Krebstodesursache (1). Aus diesem Grund und unter Berücksichtigung sozioökonomischer und gesundheitlicher Aspekte muss das Prostatakarzinom genau beobachtet werden.



Dans les pays industrialisés, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez les hommes et la deuxième cause de décès par cancer (1). Pour cette raison, et tenant compte des aspects socio-économiques et sanitaires le cancer de la prostate doit être étroitement surveillé.

Bei der Diagnose Prostatakrebs stehen sowohl der Patient als auch sein behandelnder Arzt oft vor einer schwierigen Entscheidung, da die aktuell zur Verfügung stehenden etablierten Therapieoptionen an den entgegengesetzten Enden des Therapiespektrums liegen. Leider können auch aktuelle Studien dem Patienten oder behandelnden Arzt nicht eindeutig in seiner Entscheidungsfindung weiterhelfen. Da steht auf der einen Seite die active surveillance, bei welcher trotz bekannter Tumordiagnose eine abwartende Haltung mit genauem Monitoring eingenommen wird. Diese Behandlungsstrategie für niedermaligne Prostatakarzinome setzt sich in Europa und den USA jedoch nur langsam durch (2,3). Am anderen Ende des Spektrums liegen die sogenannten radikalen Behandlungen der gesamten Prostata in Form einer radikalen Prostatektomie oder einer Radio-Therapie. Das Risiko für Nebenwirkungen infolge der radikalen Therapie liegt für die Erektile Dysfunktion bei 30–90%, für Inkontinenz bei 5–20% und für Dickdarmkomplikationen bei 5–20% (4,5). Zwar hat die konsequente Weiterentwicklung der Operationstechnik mittels Laparoskopie und Roboter zu einer Verbesserung in Bezug auf Blutverlust, Wundschmerz und Hospitalisationszeit geführt, eine signifikante Verminderung der Nebenwirkungen sowie eine verbesserte Tumorkontrolle hat sich dadurch jedoch nicht gezeigt (4,6). Es scheint, als wären hier die anatomisch-biologischen Grenzen des Möglichen erreicht.

Von der radikalen zur fokalen Therapie

Durch eine fokussierte (fokale) Behandlung der tumorverdächtigen Areale können ungewollte Nebenwirkungen minimiert werden. Eine Fokussierung der Therapie auf den eigentlichen Tumor wird für andere Organe, wie Niere, Leber und Lunge, bereits angewendet. Da man beim Prostatakarzinom bislang von einem multifokalen Befall des Organs ausging, wurde dieses Konzept hier lange nicht verfolgt. Histologische Untersuchungen von radikal prostatektomierten Patienten zeigten jedoch, dass bis zu 50% der Patienten nur einen unifokalen bzw. unilateralen



PD Dr. med.
Dr. rer. nat.
Daniel Eberli
Zürich

Dr. med.
Ashkan Mortezaei
Zürich

Prof. Dr. med.
Tullio Sulser
Zürich

Befund aufwiesen und sich somit für eine fokale Therapie qualifiziert hätten (7).

Diese Erkenntnisse sind zwar nicht neu – jedoch die technischen Möglichkeiten, die für die fokale Lokalisation und Behandlung von bösartigem Gewebe notwendig sind. Mittels multimodaler Magnetresonanztomographie und erweiterter Prostatabiopsie wird eine dreidimensionale Karte der Prostata inklusive Charakterisierung und Klassifikation aller Tumore angefertigt. Eine präzise und zielgerichtete fokale Ablation kann durch hochintensive und fokussierte Ultraschallwellen (HIFU) durchgeführt werden. Diese neue Methode ist aktuell in allen modernen Ländern, ausser der USA, bereits zugelassen. Die posttherapeutische Überwachung der unbehandelten Areale findet ebenfalls mittels multimodaler Magnetresonanztomographie und erweiterter Prostatabiopsie statt.

Multimodale Magnetresonanztomographie (mpMRI)

Die multimodale Magnetresonanztomographie beinhaltet T1- und T2-gewichtete Sequenzen sowie die Darstellung von Diffusionseinschränkungen und dynamische kontrastverstärkte Bilder mittels intravenösem Gadolinium. Mit demselben Untersuchungsverfahren kann auch das Stadium der Aggressivität der Tumore bemerkenswert gut eingeschätzt werden (8). Aktuelle Untersuchungen belegen, dass eine multimodale Magnetresonanztomographie einen hohen negativen prädiktiven Wert von 80–95% für klinisch signifikante Karzinomherde grösser als 0.5 cm³ aufweist (9,10).

Erweiterte Prostatabiopsie

Bei Kombination mit einer sogenannten erweiterten Prostatabiopsie (engl. template biopsy), welche in Kurznarkose und von perineal durchgeführt wird, lassen sich sowohl Aggressivität als auch Lokalisation der malignen Veränderung noch genauer definieren. Infolge dieser schachbrettartigen Gewebe-Entnahme wird eine Sensitivität von über 90% erreicht (11–13). Die Rate der Kompl-

kationen und Nebenwirkungen bei transperinealer Entnahme von durchschnittlich 40 Gewebezylindern wurde in einer grösseren Studie untersucht (14). Es zeigten sich einen Monat nach der Biopsie weder signifikante Komplikationen (> Clavien Grad II) noch negative Auswirkungen auf die Miktion oder erektile Funktion.

Fokale Therapieoption

Grundsätzlich kann die fokale Therapie des Prostatakarzinoms mittels verschiedener Energiequellen durchgeführt werden. Es sind „High Intensity Focused Ultrasound“ (HIFU), Kryochirurgie, photodynamische Therapie, Brachytherapie, Radiofrequenzablation und der thermische Laser beschrieben (15, 16). Aufgrund des nichtinvasiven Charakters der erwiesenermassen erfolgreichen Gewebeschädigung und dank des Echtzeit-Monitorings, stellt die HIFU die zur Zeit bestuntersuchte Methode dar. In weiteren Phase II-Studien wird diese aktuell genauer analysiert. Die Behandlung mittels HIFU basiert auf einer Serie von hochenergetischen Ultraschallwellen, die während der Behandlung gebündelt auf einen Fokus gerichtet werden. Als Folge des Temperaturanstieges kommt es zu einer koagulativen Nekrose in einem ca. 3 x 3 x 10 mm grossen Gewebestück, es entstehen jedoch aufgrund der Schallbündelung keine thermischen Schäden entlang des Ultraschallstrahles.

Bei der fokalen Therapie des Prostatakrebses wird ebenfalls in Kurznahe die Prostata mittels Ultraschall dreidimensional ausgemessen und die Regionen mit Tumorgewebe gezielt ablatiert. Da diese Behandlung auffallend gut toleriert wird, können die Patienten das Spital bereits nach einem Tag mit einem transurethralen Katheter verlassen. Untersuchungen zu HIFU belegen Impotenz-Raten zwischen 5% und 15% und Inkontinenz-Raten von nahezu 0% (17–21).

Die Lücke zwischen active surveillance und radikaler Therapie könnte demnach mit der fokalen Therapie geschlossen und dem Patienten mit neudiagnostiziertem Prostatakarzinom die Möglichkeit eröffnet werden, sein Krebsleiden ohne signifikante Nebenwirkungen behandeln zu lassen. Insgesamt könnte so die Anzahl radikaler Therapien mit ihren signifikanten Nebenwirkungen reduziert oder die Anwendung einer radikalen Therapie hinausgezögert werden.

Selektion der richtigen Patienten für die fokale Therapie

Ein Therapieverfahren, welches in der Lage ist, nach Ablation Prostatarestgewebe zu erhalten, wird nach aktueller Definition als „fokale Therapie“ angesehen. Während zu Beginn nur einseitige Tumore mittels fokaler HIFU behandelt wurden, können mittlerweile aufgrund des raschen technischen Fortschritts in der präzisen Steuerung der Ultraschallwellen auch beidseitige Tumore behandelt werden. Durch die Schonung wichtiger neuraler Strukturen ist die Rate an Nebenwirkungen sehr niedrig und vergleichbar mit der Rate bei einseitiger Anwendung. Für Patienten mit grossen oder wenig differenzierten Tumoren (> Gleason 4+3) sind hingegen die radikalen Behandlungsstrategien weiterhin als die besten Optionen anzusehen, um eine onkologische Sicherheit zu gewährleisten und die bekannten Nebenwirkungen rechtfertigen zu können. Vorsicht ist allerdings geboten bei Patienten mit einem nachgewiesenen, insignifikanten, Niedrigrisiko Prostatakrebs. Trotz der geringen Nebenwirkungen der fokalen HIFU ist davon auszugehen, dass für diese Gruppe jegliche Behandlung eine Übertherapie darstellen würde. Umso mehr profitieren diese Männer von der Präzision der neuen Überwachungsstrategie mit multimodaler Magnetresonanztomographie und erweiterten Prostatabiopsien. Im Falle einer Progression bliebe stets die Option einer nebenwirkungsarmen Behandlung.

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Daniel Eberli

Dr. med. Ashkan Mortezaei

Prof. Dr. med. Tullio Sulser

Klinik für Urologie

UniversitätsSpital Zürich

8091 Zürich

daniel.eberli@usz.ch

Take-Home Message

- ◆ Die fokale Behandlung des Prostatakarzinoms stellt eine neue Strategie dar, welche die beiden Therapie-Optionen active surveillance und radikale Prostatektomie ergänzt
- ◆ Ziel dieser Behandlung ist es, den klinisch signifikanten Tumor fokussiert zu behandeln, während das Rest-Prostatagewebe monitorisiert wird
- ◆ Diese Methode erlaubt eine deutlich bessere Erhaltung der erektilen Funktion und der Kontinenz
- ◆ Reduzierung des Risikos einer relevanten Tumorphysion nicht behandelter Gebiete durch die initiale detaillierte Abklärung und nachfolgende Monitorisierung mit multimodaler Magnetresonanztomographie und erweiterter Biopsie
- ◆ Die Möglichkeit einer fokalen Therapie des Prostatakarzinoms sollte dem Patienten während des Aufklärungsgesprächs im Detail erläutert werden, bevor er sich für eine radikale Behandlungsstrategie entscheidet

Message à retenir

- ◆ Le traitement focal du cancer de la prostate représente une nouvelle stratégie qui complète les deux options de traitement surveillance active et prostatectomie radicale
- ◆ Le but de ce traitement est de traiter la tumeur cliniquement significative de façon concentrée, tandis que le tissu de la prostate résiduelle est surveillé
- ◆ Cette méthode fournit une bien meilleure préservation de la fonction d'érection et de la continence
- ◆ Réduire le risque de progression pertinente de la tumeur dans des zones non traitées par l'enquête détaillée initiale et surveillance ultérieure par imagerie avec résonance magnétique multimodale et biopsie étendue
- ◆ La capacité de la thérapie focale pour le cancer de la prostate devrait être expliquée au patient en détail avant qu'il décide sur une stratégie de traitement radical

Literatur:

1. Crawford ED. Epidemiology of prostate cancer. *Urology* 2003;62:3-12
2. Cooperberg MR et al. Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J Urol* 2007;178:14-9
3. Cooperberg MR et al. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol* 2004;22:2141-9
4. Hu JC et al. Comparative effectiveness of minimally invasive vs open radical prostatectomy. *JAMA* 2009;302:1557-64
5. Sanda MG et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med* 2008;358:1250-61
6. Berryhill R et al. Robotic prostatectomy: a review of outcomes compared with laparoscopic and open approaches. *Urology* 2008;72:15-23
7. Ahmed HU et al. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:632-42
8. Kobus T et al. Prostate cancer aggressiveness: in vivo assessment of MR spectroscopy and diffusion-weighted imaging at 3 T. *Radiology* 2012;265:457-67
9. Vargas HA et al. Performance characteristics of MR imaging in the evaluation of clinically low-risk prostate cancer: a prospective study. *Radiology* 2012;265:478-87
10. Vargas HA et al. Diffusion-weighted endorectal MR imaging at 3 T for prostate cancer: tumor detection and assessment of aggressiveness. *Radiology* 2011;259:775-84
11. HU Ahmed DS et al. Prostate Cancer risk stratification and cancer mapping template transperineal prostate mapping biopsies. Abstract 436, AUA Annual Meeting 2008
12. Onik G, Barzell W. Transperineal 3D mapping biopsy of the prostate: an essential tool in selecting patients for focal prostate cancer therapy. *Urol Oncol* 2008;26:506-10
13. Al Baha Barqawi JL et al. The role of three dimensional systematic mapping biopsy of the prostate in men presenting with apparent low risk disease based on extended transrectal biopsy. Abstract 439, AUA Annual Meeting 2008
14. Losa A et al. Complications and quality of life after template-assisted transperineal prostate biopsy in patients eligible for focal therapy. *Urology* 2013;81:1291-6
15. Ahmed HU et al. Minimally-invasive technologies in uro-oncology: the role of cryotherapy, HIFU and photodynamic therapy in whole gland and focal therapy of localized prostate cancer. *Surg Oncol* 2009;18:219-32
16. Barqawi A, Crawford ED. Focal therapy in prostate cancer: future trends. *BJU Int* 2005;95:273-4
17. Polascik TJ et al. Nerve-sparing focal cryoablation of prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2009;19:182-7
18. Bahn DK et al. Focal prostate cryoablation: initial results show cancer control and potency preservation. *J Endourol* 2006; 20:688-92
19. Lambert EH et al. Focal cryosurgery: encouraging health outcomes for unifocal prostate cancer. *Urology* 2007;69:1117-20
20. Ellis DS et al. Focal cryosurgery followed by penile rehabilitation as primary treatment for localized prostate cancer: initial results. *Urology* 2007;70:9-15
21. Muto S et al. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:192-9