

# Der oligometastasierte Prostatakrebs

(Oligometastatic Prostate Cancer, PCRI *Insights*, Vol. 15, No. 1, February 2012)

Charles "Snuffy" Myers, MD, American Institute of the Prostate ♦ Michael Dattoli, MD, Dattoli Cancer Center & Brachytherapy Research Institute ♦ Stephen M. Bravo, MD, Sand Lake Imaging

Mit freundlicher Genehmigung des PCRI übersetzt von Ralf-Rainer Damm, Mai 2012



Die meisten Chirurgen, Strahlentherapeuten und insbesondere Onkologen betrachten Prostatakrebs als entweder auf die Drüse beschränkt und heilbar, oder umfangreich metastasiert und nicht heilbar. Wir wissen jetzt aber, dass es ein Zwischenstadium gibt, in dem der Krebs zwar aus der Prostata drüse heraus gestreut, aber nicht weit gestreut hat. Dieses Zwischenstadium wird als "oligometastasiert" bezeichnet (die Vorsilbe "oligo" kommt von dem Griechischen Wort für "einige").

Das Konzept der oligometastasierten Erkrankung, das wir heute haben, entstammt einem 1995 von Samuel Hellman und Ralph Weichselbaum geschriebenen Artikel, in dem das Konzept eingeführt wurde (Hellman, S & Weichselbaum, RR J. Clin. Oncol 12:8, 1995). Es bezieht sich nicht explizit auf Prostatakrebs, sondern auf das breite Spektrum humaner Krebserkrankungen. Wir betrachten es als eine der klassischen Abhandlungen zur Krebsbehandlung und sind der Meinung, dass es zur Pflichtlektüre in jedem Ausbildungsprogramm für Chirurgen, Strahlentherapeuten und Onkologen gehören sollte. Glücklicherweise überarbeiteten die Autoren 2011 ihre ursprünglichen Konzepte, als sie sich die Weiterentwicklung des Denkens über den Krebs durch den Kopf gehen ließen. Der Artikel ist relativ

kurz, leicht lesbar und im Internet frei verfügbar<sup>1</sup>.

Die wichtigste Botschaft dieser beiden Abhandlungen ist, dass das Leben mancher Patienten mit oligometastatischem Krebs merklich verlängert werden kann, wenn die metastatischen Läsionen chirurgisch entfernt oder bestrahlt werden. Ein Teil der Patienten mit chirurgisch entfernten Lebermetastasen haben schon so lange überlebt, dass sie wahrscheinlich geheilt sind. Ähnlich waren von den Patienten mit chirurgisch entfernten Lungenmetastasen nach 15 Jahren noch 20 bis 39 % am Leben. Es ist zu beachten, dass keine der beiden Abhandlungen

oligometastasierte Erkrankungen bei Prostatakrebspatienten betrachtete.

Vier Jahre nach der Veröffentlichung dieses Papiers wurde bei Dr. Snuffy Myers Prostatakrebs festgestellt, der die Drüse verlassen und in mehrere Lymphknoten gestreut hatte. Zu jener Zeit wurde das Konzept der oligometastasierten Erkrankung noch nicht auf den Prostatakrebs angewandt, und dieses Stadium verlief fast immer binnen zehn Jahren tödlich.

Angesichts dieser düsteren Zukunftsaussicht bot Dr. Michael Dattoli an, Myers' Prostata und Beckenlymphknoten zu bestrahlen. Eventuell befallene Lymphknoten im Unterbauch wurden chirurgisch entfernt. Dies alles erfolgte nach einer hormonellen Therapie zum Reduzieren des Krebsvolumens. Die Veröffentlichung des vorliegenden Artikels fällt auf den 13. Jahrestag der Diagnose, und Myers ist weiterhin kreisfrei.

Diese Erfahrung sensibilisierte die Verfasser dieses Artikels für die Möglichkeit der oligome-

1 <http://www.nature.com/nrclinonc/journal/v8/n6/pdf/nrclinonc.2011.44.pdf>. Die Angabe zur Verfügbarkeit trifft leider nicht zu. Man muss registriert sein, eine Zahlung leisten oder eine Lizenz für die betreffende Webseite besitzen (*Anm. d. Übers.*).

tasierten Erkrankung beim Prostatakrebs. In jenen frühen Jahren war dieses Konzept schwierig umzusetzen, weil es schwierig war, die metastatischen Läsionen diagnostisch sichtbar zu machen (und sie darum zu finden). Dieser Krebs streut üblicherweise in die Knochen und die Lymphknoten des Beckens und des Unterleibs. Skelettszintigraphien stehen in dem weitverbreiteten Ruf falsch-positiver Anzeigen, und es müssen schon beträchtliche Krebsabsatzungen vorliegen, bevor sie etwas anzeigen.

Die CT (Computertomografie) und die herkömmliche MRT (Magnetresonanztomografie) sind ebenfalls notorisch unempfindlich und erfordern einen Krebs von fast einem cm Durchmesser, um ihn zu erkennen. Zu jener Zeit war das ProstaScint-Verfahren verfügbar. Zwar

folgten eine Reihe weiterer, die eine begrenzte Anzahl von Patienten einschlossen und zeigten, dass Bestrahlung tatsächlich einzelne Knochenmetastasen unter Kontrolle bringen kann. Allerdings bieten diese Abhandlungen aufgrund der geringen Patientenzahlen und eingeschränkter Verlaufskontrolle keinen überzeugenden Beleg für verlängertes Überleben.

Wir sind der Ansicht dass, wenn sich am Überleben etwas signifikant ändern soll, es ein strategischer Fehler ist, sich einzig auf Knochenläsionen zu konzentrieren. Wir wissen aus einer großen Anzahl von Quellen, dass viele Männer Lymphknotenmetastasen aufweisen, die durch CT und MRT nicht sichtbar gemacht werden können. Sofern eine Metastasierung in die Lymphknoten nicht festgestellt und erfolgreich behandelt wird, kann der Krebs trotz der

***Wenn sich am Überleben etwas signifikant ändern soll, dann ist es ein strategischer Fehler, sich nur auf die Knochenläsionen zu konzentrieren... Viele Männer haben Lymphknotenmetastasen, die für CT und MRT unsichtbar sind.***

stellte es eine deutliche Verbesserung dar, aber der Nutzen war durch Quoten von 20 % falsch-positiven und 20 % falsch-negativen Befunden begrenzt.

Der nächste größere Schritt nach vorn kam von der University of Rochester im US-Bundesstaat New York, wo detailliert die Existenz von ossär<sup>2</sup>-oligometastasiertem Prostatakrebs dokumentiert wurde (Singh, D, et al O Int J Rad Onc Biol Phys 58: 3, 2004).

Die erste Beobachtung war, dass Männer mit fünf oder weniger Knochenläsionen nahezu das gleiche Fünf-Jahre-Überleben aufwiesen wie solche, die lediglich einen PSA-Wiederanstieg hatten. Sie gingen dann daran, sich den natürlichen Verlauf der Knochenmetastasen bei denjenigen Patienten anzusehen, die fünf oder weniger Knochenläsionen hatten (gegenüber denjenigen, die mehr als fünf hatten). Ein erfreulicher Anteil derjenigen mit fünf oder weniger Läsionen blieben bis zu mehrere Jahre lang stabil, bis der Krebs umfangreich zu streuen begann.

Die Verfasser brachten vor, dass eine stereotaktische Bestrahlung der Knochenmetastasen bei denjenigen mit fünf oder weniger den ossär metastasierten Krebs eliminieren und die Patienten für einen längeren Zeitraum frei von Krankheit machen könne. Dieser Abhandlung

2 ossär = die Knochen betreffend (Anm. d. Übers.)

erfolgreichen Bestrahlung von Knochenläsionen weiter fortschreiten.

Das Umsetzen der Konzepte der oligometastasierten Erkrankung in einen Überlebensvorteil für Prostatakrebspatienten erfordert daher weitere Verbesserungen unserer Möglichkeiten, den Krebs zu lokalisieren. Ferner müssen die Fortschritte bei der Bildgebung eng mit Verbesserungen bei den Techniken der Strahlenbehandlung verknüpft sein. Glücklicherweise hat es bei der Bestrahlung von sowohl der Knochen als auch der Lymphknoten Fortschritte gegeben.

Das spezifische Muster von Streuung in die Lymphknoten ist mittels mehrerer verschiedener Methoden mit untereinander gleichbleibenden Ergebnissen definiert worden. Die am häufigsten betroffenen Lokalisationen liegen in einem weiten Gebiet um die Hüftloch<sup>-3</sup>, die gemeinsame, die externe und die interne iliakale<sup>4</sup> Arterie, wo mehr als die Hälfte aller Erkrankungen mit Lymphknotenbefall gefunden werden. Diese Lymphknoten liegen innerhalb des Beckens und sind mittels moderner Strahlentherapien leicht zu behandeln.

Andere Lymphknotenbündelungen des Beckens sind viel seltener betroffen. Von den iliakalen/

3 Arteria obturatoria, eine Schlagader der unteren Extremität (Anm. d. Übers.)

4 iliakal = beim Darmbein gelegen (Anm. d. Übers.)

obturatorischen Lymphknoten kann der Krebs sich auf die Rückseite des Unterleibs zu den retroperitonealen<sup>5</sup> Lymphknoten ausbreiten. Wenngleich der Krebs auch oberhalb des Zwerchfells streuen kann, ist dies doch ziemlich ungewöhnlich.

### **Neue Techniken der Bildgebung**

**Die Natrium-F18-Skelettszintigraphie** – Traditionell wird bei der Knochenszintigraphie Technetium (<sup>99m</sup>Tc-markiertes Bisphosphonat) verwendet. Die Natrium-F18-PET-Skelettszintigraphie scheint signifikant sensitiver zu sein als die herkömmliche Skelettszintigraphie.

Diese höhere Sensitivität geht mit einem höheren Risiko für falsch-positiven Diagnosen einher. Dieses Risiko kann verringert werden, wenn das CT Bereiche erhöhter Knochenbildung und das MRT Tumoren im Knochenmark anzeigen. Trotzdem gibt es Fälle, wo eine positive F18-Skelettszintigraphie durch eine Knochenbiopsie bestätigt werden muss. Für den, der sich eingehender mit dieser vielversprechenden Technik beschäftigen möchte, hat die Society for Nuclear Medicine eine Praxisleitlinie herausgegeben, die unter [http://interactive.snm.org/docs/Practice\\_Guideline\\_NaF\\_PET\\_V1.1.pdf](http://interactive.snm.org/docs/Practice_Guideline_NaF_PET_V1.1.pdf) verfügbar ist.

**Die Magnetresonanztomografie** – Die MRT ist in der Medizin zu einem mächtigen Werkzeug geworden. Im Vergleich zur CT ist die MRT beim Darstellen von Einzelheiten der Weichteile im Allgemeinen wesentlich leistungsfähiger. Zum Beispiel ist die MRT beim Sichtbarmachen solcher Dinge wie Muskelschädigungen oder einer die Wirbelsäule abdrückenden Krebsmasse überragend.

Leider ist die MRT nicht sehr gut im Sichtbarmachen krebserkrankter Lymphknoten, weil die meisten Krebsarten die gleichen MRT-Eigenschaften wie gesunde Lymphknoten aufweisen. Die MRT erkennt Lymphknoten darum erst dann, wenn der Knoten zu groß wird. In der Praxis heißt das, wenn der Knoten größer ist als 1 cm. Das bei der MRT als Kontrastmittel allgemein eingesetzte Element Gadolinium wird gleichermaßen von normalen wie krebserkrankten Lymphknoten aufgenommen.

Das Ziel einer MRT mit Feraheme oder Combix<sup>6</sup> ist es, Lymphknoten zu identifizieren, die nach den Größenkriterien einer konventionel-

len MRT als normal betrachtet werden würden, die aber nach dem Verabreichen von Combix oder Feraheme ein abnormales Signal aufweisen.

**Die Combix-Szintigraphie** – Die Geschichte der Entwicklung und des schließlichen Todes von Combix als Kontrastmittel ist eine der größeren Tragödien der Prostatakrebs-Onkologie.

Combix besteht aus sehr kleinen Eisenpartikeln (Nanopartikeln). Intravenös verabreicht wird es im gesamten Körper von den Lymphknoten aufgenommen. Prostatakrebs in einem Lymphknoten nimmt dieses Eisen nicht auf. Im MRT ist der Kontrast zwischen den eisenfreien und den umgebenden Lymphknoten ganz auffällig. Im Ergebnis können Lymphknotenmetastasen bis herunter zu 2 mm sichtbar gemacht werden.

Harisinghani et al (J Magn Reson Imaging 7:161, 1997) berichteten im Jahre 1997 als Erste über das erfolgreiche Sichtbarmachen von Prostatakrebs mittels Combix. Dies rief beträchtliches Interesse hervor, und über 400 Artikel wurden über Combix veröffentlicht, einschließlich seiner Fähigkeit, Erkrankungen mit Lymphknotenmetastasierung bei einer Vielzahl anderer Krebsarten zu erkennen. Insbesondere Jelle Barentsz vom Universitätsklinikum der Radboud Universität in Nijmegen (Niederlande) konzentrierte sich auf das Perfektionieren der Anwendung von Combix bei Prostatakrebspatienten.

Die veröffentlichten Ergebnisse belegen klar, dass Combix eine bedeutende Verbesserung beim Erkennen von befallenen Lymphknoten sowohl beim Prostatakrebs als auch bei anderen Krebsarten darstellt. Warum also verschwand dieser Stoff?

Als die Ergebnisse mit Combix dem Oncology Drugs Advisory Committee (ODAC) der FDA<sup>7</sup> vorgelegt wurden, stimmten Mitglieder des Komitees dafür, es nicht zuzulassen. Mit der Bildgebung befasste Mitglieder stimmten gegen die Zulassung. Die Onkologen stimmten für die Zulassung. Wir glauben, dass diese Spaltung sehr schön eine kulturelle Kluft zwischen denen, die mit der Forschung zur Bildgebung und denen aufzeigt, die sich mit der Behandlung von Krebs befassen.

Als Onkologe hätte auch Snuffy Myers das dem ODAC vorgelegte Material als zu begrenzt für eine FDA-Zulassung betrachtet. Im Idealfall sollte eine ziemlich große Anzahl von Patienten

5 retroperitoneal = hinter dem Bauchfell gelegen (Anm. d. Übers.)

6 Das in USA Combix genannte Kontrastmittel ist in Europa unter den Bezeichnungen USPIO und Sinerem<sup>®</sup> bekanntgeworden (Anm. d. Übers.).

7 Food and Drug Administration, die US-amerikanische Arzneimittelzulassungsbehörde (Anm. d. Übers.).

dem bildgebenden Verfahren unterzogen und das Vorliegen von Krebs in den Lymphknoten durch Biopsien nachgewiesen worden sein, um die falsch-positive Quote zu bestimmen. Sie sollten dann Informationen dazu vorlegen, dass dies zu einer verbesserten Behandlung führte. Noch besser wäre es, wenn Sie verbessertes Überleben zeigen könnten.

Insgesamt überwiesen die Autoren des vorliegenden Artikels über 50 Patienten zur Untersuchung an Dr. Barentsz. Bei mehr als der Hälfte von ihnen wurde oligometastasierter Lymphknotenbefall festgestellt, und sie wurden mit Bestrahlung behandelt. Innerhalb der nächsten beiden Jahre wird die Dauer der Verlaufskontrolle ausreichen, um das Überleben zu betrachten. Leider kommen diese Ergebnisse zu spät, um Combidex zu retten.

**Feraheme-MRT** – Feraheme ist auch als Ferumoxytol bekannt. Es ist eine Nanopartikel- $\text{Fe}_3\text{O}_4$ -Zubereitung. Es besitzt bereits die Zulassung der FDA für das Behandeln von Eisenmangel bei Patienten mit Nierenkrebs. Infolge-



Abbildung 1

dessen ist es leicht verfügbar, und seine Sicherheit ist gut dokumentiert.

Wie Combidex wird auch Feraheme von normalem Lymphknotengewebe aufgenommen, aber nicht von Prostatakrebs, der in diese Lymphknoten eingedrungen ist. Trotzdem gibt es einige Unterschiede. Der wichtigste ist, dass Feraheme verfügbar ist und Combidex nicht. Zumindest anfangs zeigte Combidex eine höhere Auflösung.

Da aber die Anwendung von Feraheme eine Optimierung erfahren hat, scheinen die beiden äquivalent zu sein.

Abb. 1 zeigt ein MRT, bei dem Gadolinium als Kontrastmittel verwendet wurde. Zwei Lymphknoten sind als weiße Massen sichtbar, wobei

der linke größer ist als der rechte.

In Abb. 2 wird derselbe Patient nach dem Verabreichen von Feraheme untersucht. Bei der T2\*-MRT-Bildgebung erscheinen normale Lymphknoten schwarz, während der Krebs sich weiß zeigt. In Abb. 2 ist der rechte Lymphknoten schwarz, was einen normalen Knoten anzeigt. Der linke Knoten ist weiß, was das Vorliegen von Krebs anzeigt. Dies wurde durch eine Biopsie verifiziert: der rechte Knoten war normal und der linke war krebsbefallen.

**Kohlenstoff-11-Cholin-PET** – Prostatakrebszellen nehmen Cholin auf. Dies wird bei der MRT-Spektroskopie in großem Umfang genutzt, da der Krebs einen höheren Cholin-Gehalt aufweist als das umgebende normale Gewebe.

In einer bahnbrechenden Studie verglichen Hara et al. bei Prostatakrebspatienten Kohlenstoff-11-Cholin mit einer Fluor-18-Deoxyglykose-PET (J Nucl Med 39: 990, 1998). Der Nutzen der Fluor-18-Deoxyglykose-PET wurde durch eine intensive Radioaktivität im Urin



Abbildung 2

beeinträchtigt, die die Aufnahme durch den Krebs überwog. Im Gegensatz dazu wies der Prostatakrebs eine beträchtliche Aufnahme des Cholins auf, und sehr wenig des Isotops fand sich im Harntrakt.

Es liegen jetzt mehr als 70 Abhandlungen zum Kohlenstoff-11-Cholin-PET beim Prostatakrebs vor. Eine Reihe von ihnen lieferten pathologische Dokumentationen, dass die festgestellten Abnormalitäten Prostatakrebs darstellen. R. Jeffrey Karnes von der Mayo-Klinik hat mehrere hundert Fälle von Prostatakrebs bildgebend untersucht und hat gezeigt, dass dieser Ansatz Krebs erkennt, der bei einer routinemäßigen MRT oder CT nicht gesehen wird.

Wie stellt sich das Kohlenstoff-11-Cholin-PET

im Vergleich zum Feraheme-MRT dar? Es liegen keine direkten Vergleiche vor, ein definitiver Vergleich ist also schwierig. Die beiden bildgebenden Verfahren haben jeweils unterschiedliche Stärken.

Zugunsten der Cholin-PET spricht, das die Darstellung auf einer realen biochemischen Eigenschaft von Prostatakrebs basiert. Zugunsten des Feraheme-MRT spricht, dass eine MRT mit einer 3-Tesla-Maschine eine viel bessere Auflösung liefert als die derzeitige PET-Technologie. Eine MRT kann problematisch sein, wenn der Patient einen Herzschrittmacher trägt, es sei denn, es ist einer der neueren MRT-sicheren Schrittmacher. Eine PET stellt für Patienten mit Schrittmacher dagegen kein Risiko dar.

### **Wie ist oligometastasierter Prostatakrebs am besten zu behandeln?**

Wie sind der Meinung, dass die Chirurgie beim Management von oligometastasiertem Prostatakrebs von begrenztem Nutzen ist.

Erstens wäre es kein brauchbares Vorgehen gegen Knochenmetastasen. Zwar hat die Chirurgie eine lange Geschichte beim Diagnostizieren von Lymphknotenbefall bei Männern mit Prostatakrebs, aber der Beleg dafür, dass sie verbesserte Krebskontrolle bietet, ist nicht eindrucksvoll. Gleichzeitig werden die Techniken der Bestrahlung rasch immer besser, und wir werden uns hierauf als Behandlungsoption konzentrieren.

Die externe Bestrahlung hat eine wirkliche Revolution durchlaufen, primär als Ergebnis des Umstands, dass sie eine computergesteuerte Technik ist. Neuere Soft- und Hardware ermöglichen extrem komplexe Behandlungspläne mit dem Endziel, den therapeutischen Index zu verbessern (das heißt maximales Schonen von gesundem Gewebe bei gleichzeitigem Ausmerzen des Krebses).

Die frühe auf dem Zerfall von Isotopen beruhende Kobalt-60-Therapie der 1950er machte Platz für die Mega-Elektronenvolt-Bestrahlung in den frühen 1960ern, bei der Linearbeschleuniger Photonen höherer Energie und höhere Strahlendosen ermöglichten. In den 1990ern wurde die Dreidimensionale konformale Bestrahlung (3D-CRT) populär, der ab 2000 die Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT) folgte. Bei der IMRT wird die Strahlenintensität über das Bestrahlungsfeld hinweg variiert statt eines einzigen breiten einförmigen Strahls.

Hunderte und sogar Tausende von Mikrostrahlen von der Größe eines Kubikmillimeters,

Voxels genannt, applizieren die Strahlendosis. Ferner kann jeder der Mikrostrahlen eine andere Dosisintensität haben. Der Bestrahlungsplan einer IMRT gestattet eine Strahlenapplikation, die der Form des Zielgebietes entspricht, während benachbartes normales Gewebe maximal geschont wird.

Zelevsky et al. berichteten über die Überlegenheit der IMRT gegenüber der 3D-CRT mit Bezug auf die Sterblichkeit der Patienten (Int J Rad Onc Biol Phys: 70(40) 1124-9). Zahlreiche weitere Forscher haben seitdem die Überlegenheit der hohen Strahlendosen demonstriert, die mit der IMRT im Vergleich zur 3D-CRT erzielt werden kann.

Jetzt sind noch weiter fortgeschrittene Versionen der IMRT kommerziell verfügbar. Die Image Guided IMRT (IG-IMRT oder IGRT) und insbesondere die Dynamic Adaptive Radiotherapy (DART) erlauben die Verwendung einer Echtzeit-4D-Bildgebung, mit der das Zielgebiet besser verfolgt werden kann. Die DART bewerkstelligt dies am effektivsten, lässt die Mikrostrahlen das Ziel oder die Ziele erreichen und kann dies sogar, wenn die Ziele sich bewegen. In der fortgeschrittensten Technologie weist die DART Mehrfach-4D-Zielverfolgungssysteme auf. Die DART gestattet die Dosisaufteilung auf sowohl mehrere Behandlungssitzungen ("interfraktionell") als auch während der aktuellen Sitzung ("intrafraktionell").

Darum passt die Echtzeit-4D-Bildgebung sich für die Mikrostrahl-Applikation nicht nur dem Ziel an, sondern gestattet das Bestrahlen Tausender unterschiedlicher beweglicher Ziele. Nur mit der ausgefeiltesten Technologie kann die Hochdosis-Präzisionsbestrahlung zum Behandeln von Lymphknoten eingesetzt werden, die mittels Feraheme entdeckt wurden, bei dramatisch reduzierter Morbidität. Diese Präzision wird durch den Einsatz von Fusionstechnologien noch verstärkt, mit Feraheme-Untersuchungen in Verbindung mit Systemen der DART-Behandlungsplanung.

Andere kommerziell verfügbare und bekannte Modalitäten der externen Bestrahlung wie u. a. Protonen, Cyberknife und die Stereotaktische Bestrahlung (Stereotactic Body Radiation, SBRT) ermöglichen Präzisionsbestrahlungen. Allerdings kann keine davon für das Bestrahlen von Lymphknoten verwendet werden, da die meisten der oben genannten 4D-Nachführungssysteme nicht mit diesen Modalitäten kombiniert werden können.