



Hochpräzisionsstrahlentherapie beim Prostatakarzinom

Prof. Dr. D. Zips / Dr. A.-C. Müller
Universitätsklinik für Radioonkologie Tübingen

Lernziele:

1. Prostatakarzinom

- Epidemiologie/Ätiologie
- Diagnostik/Klinik
- Einordnung der Therapiekonzepte „watch-and-wait“, „Active Surveillance“, Operation und Strahlentherapie

2. Prinzipien der Hochpräzisions-Strahlentherapie beschreiben

- Bildgebende Diagnostik vor Strahlentherapie
- Notwendigkeit des Planungs-CTs
- Zielvolumenkonzepte in der Bestrahlungsplanung
- Prinzipien der IGRT (bildgestützte Strahlentherapie)

3. Anwendung von 2. am Prostatakarzinom

- Erklärung typischer Bestrahlungskonzepte (Dosis, Fraktionierung, Zielvolumenkonzepte, Ergebnisse und Nebenwirkungen)

Lernziele:

1. Prostatakarzinom

- Epidemiologie/Ätiologie
- Diagnostik/Klinik
- Einordnung der Therapiekonzepte „watch-and-wait“, „Active Surveillance“, Operation und Strahlentherapie

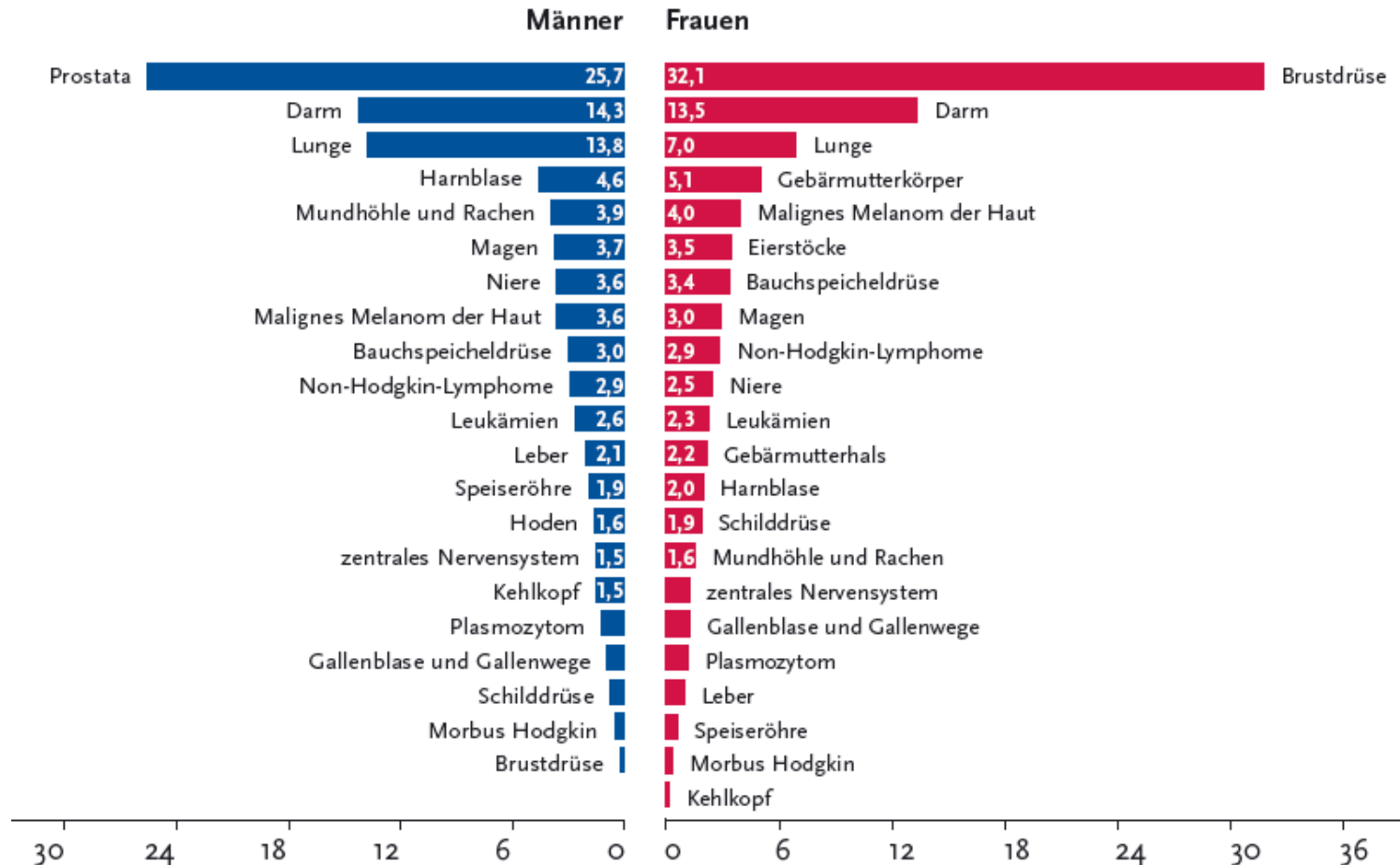
2. Prinzipien der Hochpräzisions-Strahlentherapie beschreiben

- Bildgebende Diagnostik vor Strahlentherapie
- Notwendigkeit des Planungs-CTs
- Zielvolumenkonzepte in der Bestrahlungsplanung
- Prinzipien der IGRT (bildgestützte Strahlentherapie)

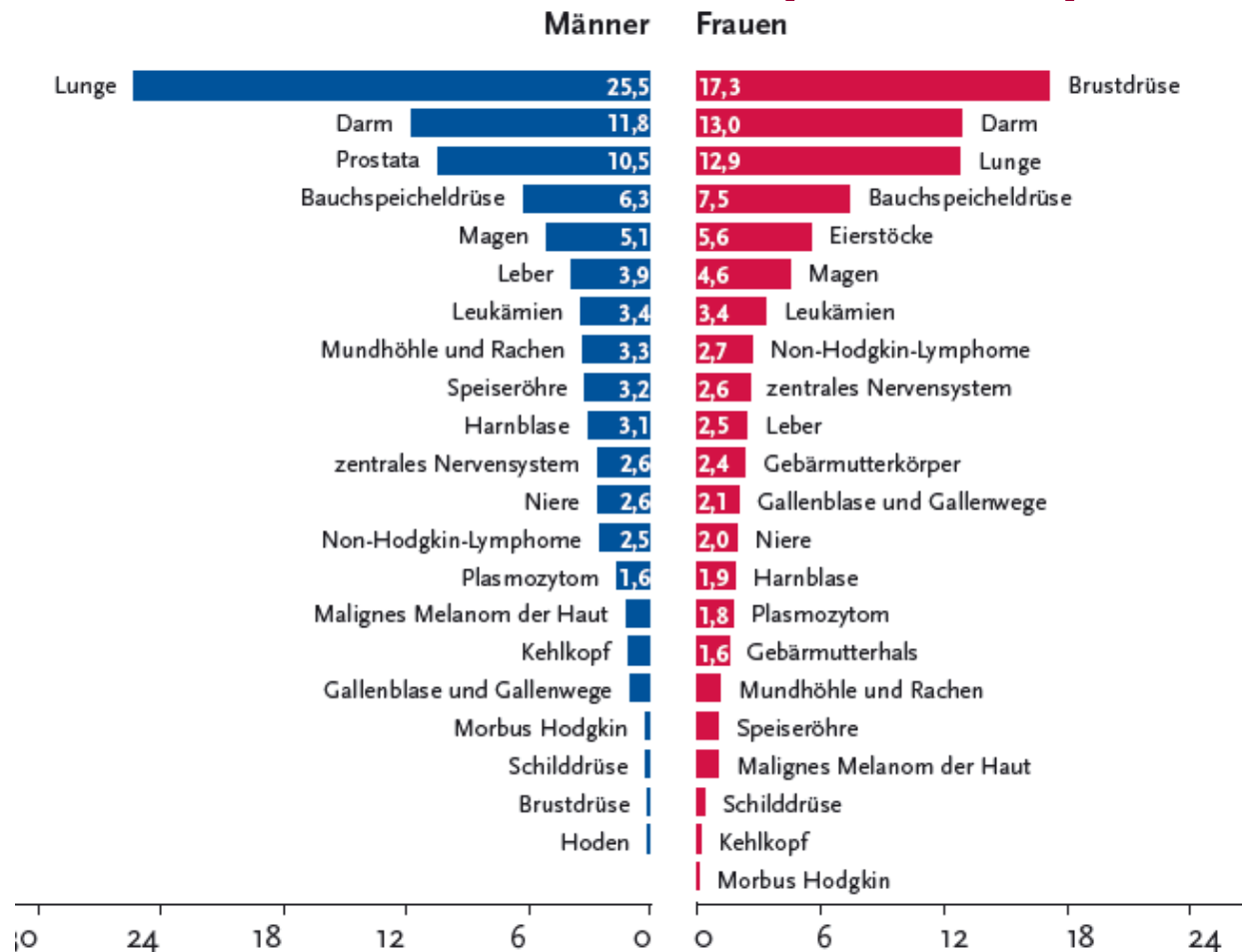
3. Anwendung von 2. am Prostatakarzinom

- Erklärung typischer Bestrahlungskonzepte (Dosis, Fraktionierung, Zielvolumenkonzepte, Ergebnisse und Nebenwirkungen)

Neuerkrankungen: 470.000/ Jahr (RKI 2008)



Krebssterbefälle: 215.000/Jahr (RKI 2008)



Prostata-Adeno(=Drüsen)-Karzinom

- 70.800 Fälle/Jahr in Deutschland (Stand 2008)
- Altersgipfel: 70. LJ

40% der Männer bekommen ein PCA,
10% manifest,
3% sterben daran
(80% im 80.LJ latent)

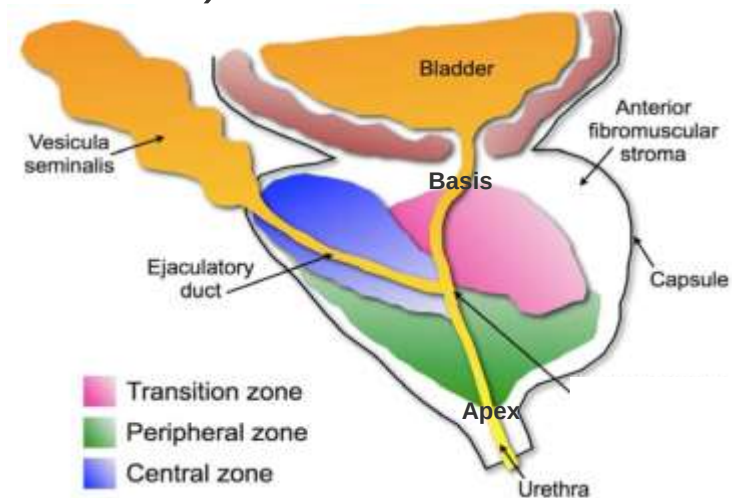
- **Ätiologie:**

Fetteiche Ernährung

Hormone (nicht bei Eunuchen)

Cadmiumexposition

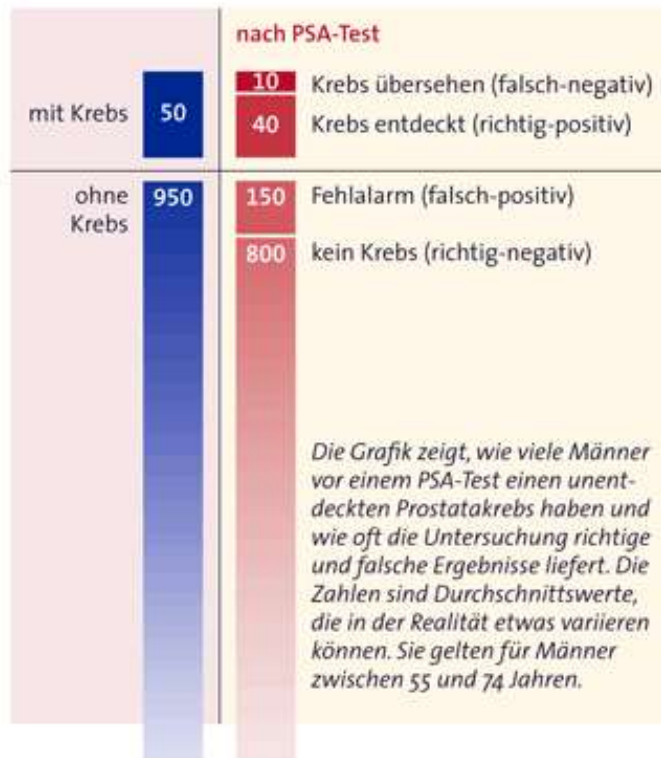
Genetisch: HPC, BRCA



PSA (prostata-spezifisches Antigen)

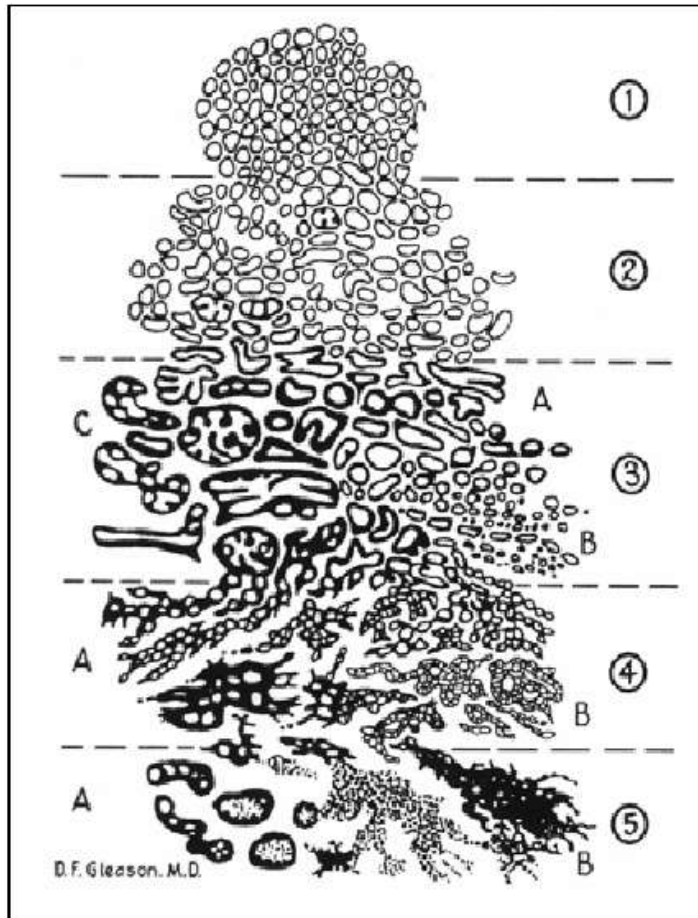
Treffsicherheit des PSA-Tests

1000 Männer zwischen 55 und 74 Jahren



- Bildungsort: Epithelzellen der Prostata
- organspezifisch
- gewebespezifisch
- wird erst bei Tumornachweis zum Tumormarker!
(kein Bestandteil der Vorsorgeuntersuchung)

Gleason-Score



- Gleason-Score (2-10)= Summe der häufigsten Anteile z.B. 3+4=7
- aktuell Relevanz von tertiärem Gleasonpattern untersucht
- GS 2-5 gibt es fast nicht mehr

Diagnostik

TRUS->T, Vol

DRE->T

Ggf. CT/MR (high risk)
GKS (PSA>10):TNM

PSA, (PCA3)



Mehr Cartoons unter:
www.rippenspreizer.com

Gleason-Score

Multiparametrisches MRT der Prostata (PIRADS)

Standardisiertes MRT Befundschema Prostata

Name: _____
 Datum: _____
 PSA: _____
 Vorherige Biopsie: _____
 Vorherige MRT: _____

Einzelscoreing:

Regio	T2	DWI	DCE	MRS	Summe	PI-RADS

SB

Basis

Mittig

Apex

R L

Gesamtbeurteilung PI-RADS:

PI-RADS: 1-benigne; 2-wahrscheinlich benigne; 3-unklar; 4-wahrscheinlich maligne, 5 – hochwahrscheinlich maligne

Abb. 7 Standardisiertes MRT-Befundschema Prostata, PI-RADS.

Röthke et al. (Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS))
 5-Punktesystem pro Imaging-Modalität (T2W, DCE, DWI, MRS)

Multiparametrisches MRT der Prostata (PIRADS)



PI-RADS-Klassifikation	Definition	Summenscore bei T2, DWI, DCE	Summenscore bei T2, DWI, DCE und MRS
1	höchstwahrscheinlich benigne	3, 4	4, 5
2	wahrscheinlich benigne	5, 6	6 – 8
3	unklarer Befund	7 – 9	9 – 12
4	wahrscheinlich maligne	10 – 12	13 – 16
5	hochwahrscheinlich maligne	13 – 15	17 – 20

Abb. 2 PIRADS-Klassifikation für T2w: zentrale Drüsenabschnitte.

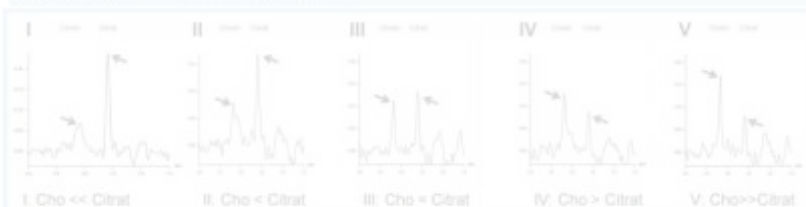


Abb. 3 PIRADS-Klassifikation für MRSpektroskopie.

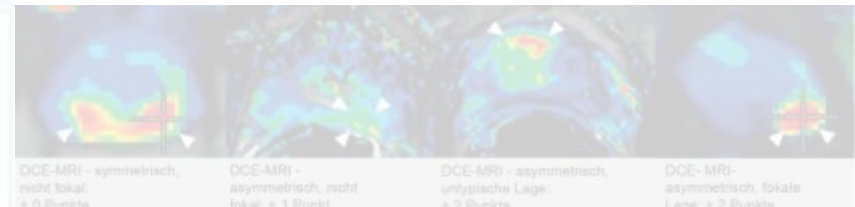


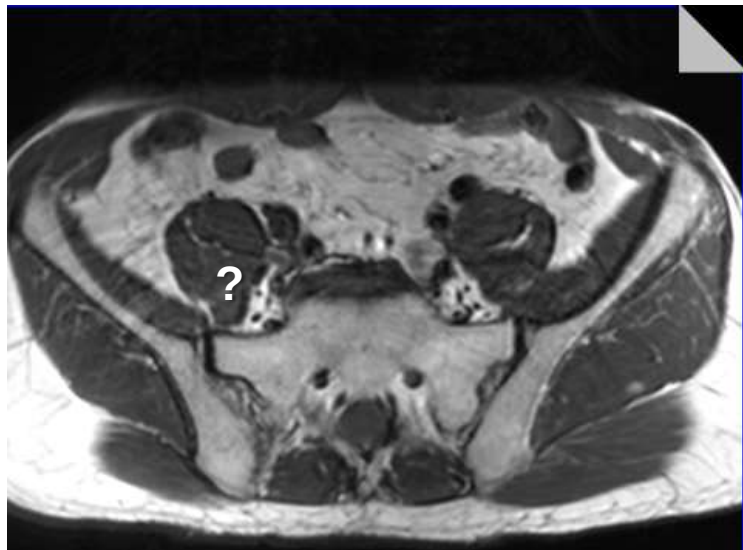
Abb. 4 PIRADS-Klassifikation DCE-MRI, Teil 2: Zusatzpunkte für Verteilungsaspekte bei Kurven Typ 2 + 3.

Röthke et al. (Prostate Imaging Reporting and Data System (PIRADS))

In speziellen Situationen: PET-CT/MRT

z.B. PSA>1 nach OP

zum Staging (Lokalrezidiv, Lymphknoten, Fernmetastasen)



Symptome?

Frühstadien:

Fortgeschritten:

Metastasen:

Therapieoptionen?

- Active Surveillance (bis GS6, PSA<10, <3/12 PE mit<50%Befall)
- Operation
- Strahlentherapie
- Systemische Therapie
 - Chemotherapie
 - Hormontherapie
 - Immuntherapie
- Watchful Waiting (Therapie bei Symptomen=palliativ)

Interdisziplinarität!



Deutsches Konsortium
für Translationale
Krebsforschung



Tumorstadium/Risikogruppe

- Lokal begrenzt (T1-2)
- Lokal fortgeschritten (T3-4)
- Nodal-positiv
- Metastasiert

- **Risikofaktoren nach d'Amico et al.**

PSA	≥10 bis 20
Gleason-Score	7
T-Stadium	T2b (T2c=NCCN)

- Kein Risikofaktor = **Low risk**
- Ein Risikofaktor = **Intermediate risk**
- Zwei Risikofaktoren = **High risk bzw. ab T3 oder PSA≥20**

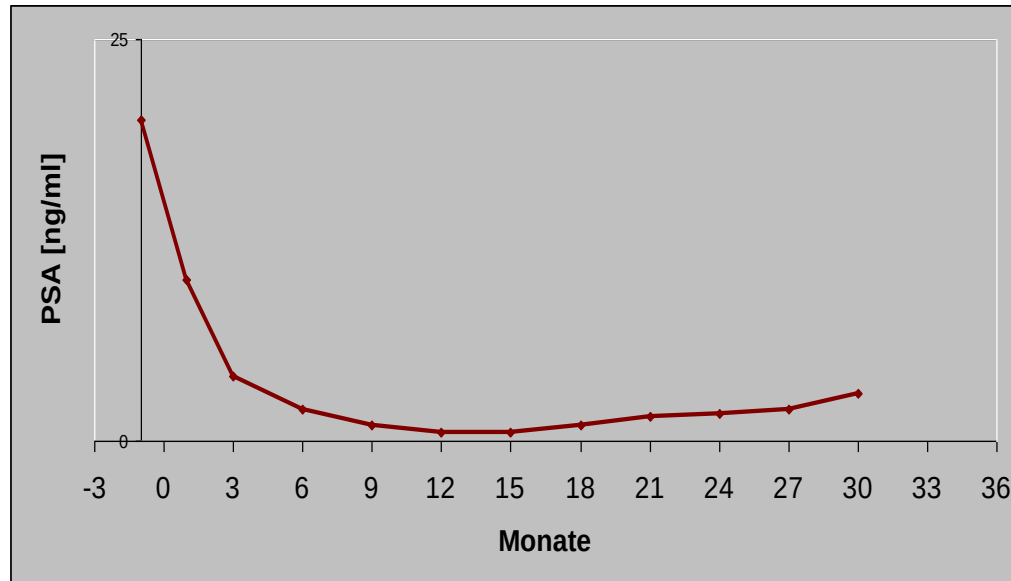
Stadienabhängige Behandlung

Niedriges Risiko (PSA<10 und GS≤6 und bis T2a)	Intermediäres Risiko (PSA10-20, GS=7, T2b)	Hohes Risiko (mehrere IR-Faktoren, ≥T2c, PSA>20)
Radiotherapie der Prostata Seeds (Brachytherapie) Operation Aktive Überwachung bei Tumor in ≤2 Stanzen und ≤50% Tumoranteil/Stanze	Radiotherapie der Prostata mit Samenblasenbasis + Kurzzeit-Hormongabe Operation	Radiotherapie der Prostata mit Samenblasen/-basis +/-Lymphabfluss + Langzeit-Hormongabe (Operation)

Heilung/Rezidiv?

Rezidiv: nach OP = PSA-Anstieg über 0,2ng/ml (2x)

nach RT= Phönix-Def.: Nadir +2ng/ml



Lernziele:

1. Prostatakarzinom

- Epidemiologie/Ätiologie
- Diagnostik/Klinik
- Einordnung der Therapiekonzepte „watch-and-wait“, „Active Surveillance“, Operation und Strahlentherapie

2. Prinzipien der Hochpräzisions-Strahlentherapie beschreiben

- Bildgebende Diagnostik vor Strahlentherapie
- Notwendigkeit des Planungs-CTs
- Zielvolumenkonzepte in der Bestrahlungsplanung
- Prinzipien der IGRT (bildgestützte Strahlentherapie)

3. Anwendung von 2. am Prostatakarzinom

- Erklärung typischer Bestrahlungskonzepte (Dosis, Fraktionierung, Zielvolumenkonzepte, Ergebnisse und Nebenwirkungen)

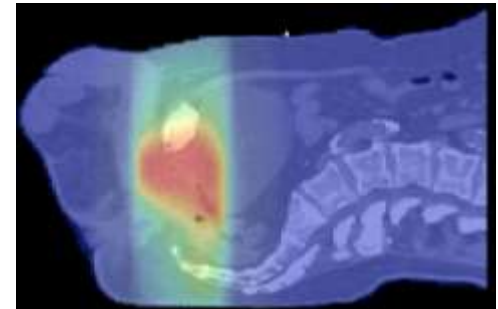
Ablauf der Bestrahlungsplanung



Ambulanz
Aufklärung

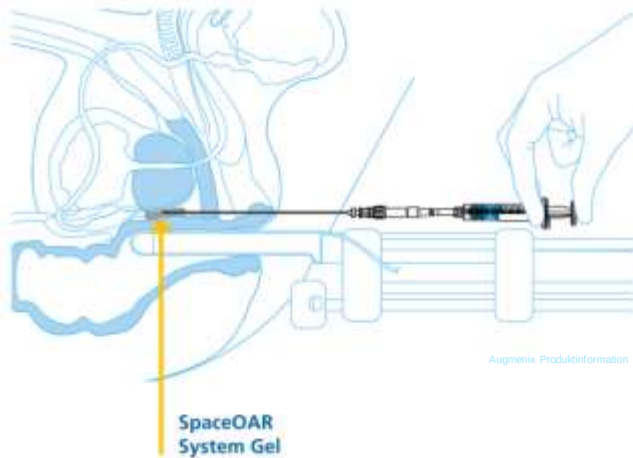


Planungs-CT

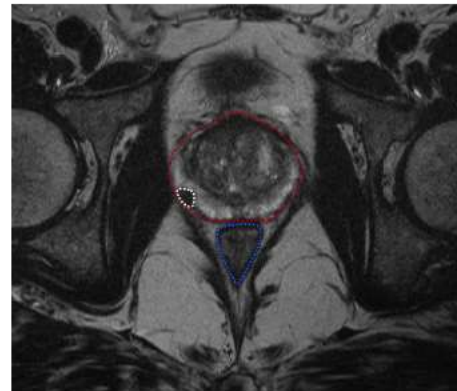


Laserkoordinaten

Bildfusion zur Bestrahlungsplanung , Bsp. „Spacer“



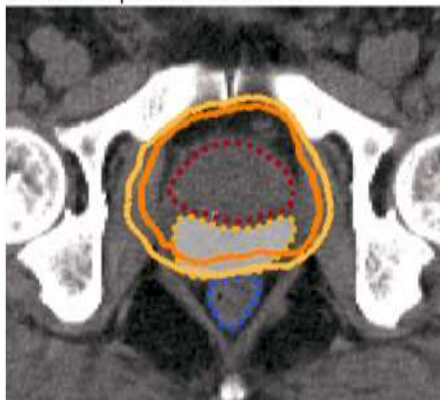
a) MRI (T2 TSE axial) without hydrogel spacer



Injektion eines
Hydrogels
zwischen Rektum
und Prostata
„SpaceOAR“
->Ziel: Proktitis↓
Dosisescalation

Eckert et al.

c) Treatment plan with isodoses



Prostate
(red dotted line)

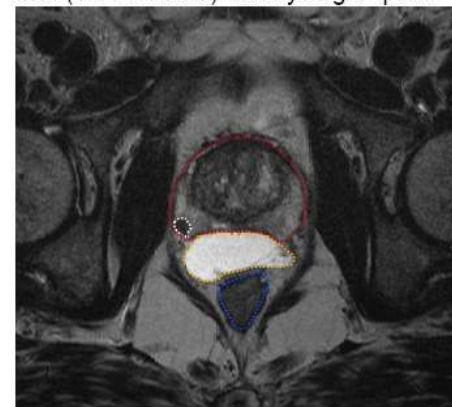
Spacer
(yellow dotted line)

Rectum
(blue dotted line)

Isodose (74 Gy)
(orange line)

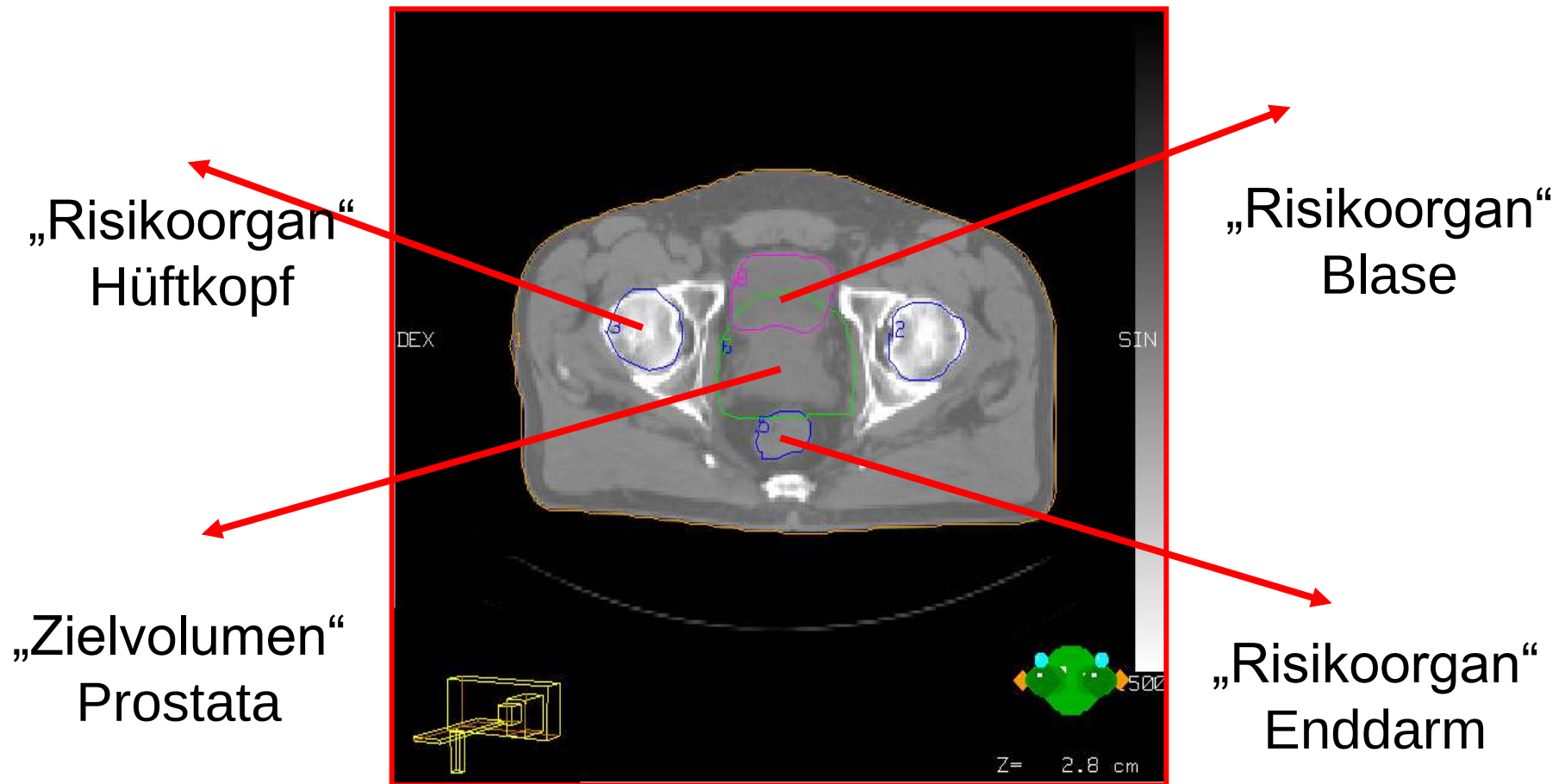
Isodose (70 Gy)
(yellow-orange line)

b) MRI (T2 TSE axial) with hydrogel spacer

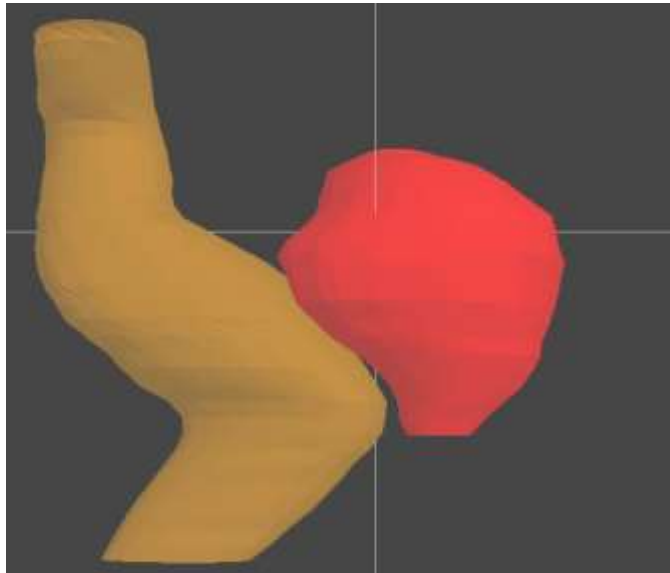


MR-basierte
Planung
(Hydrogel nicht
röntgendicht)

Konturierung



Organbewegung – ein Problem?

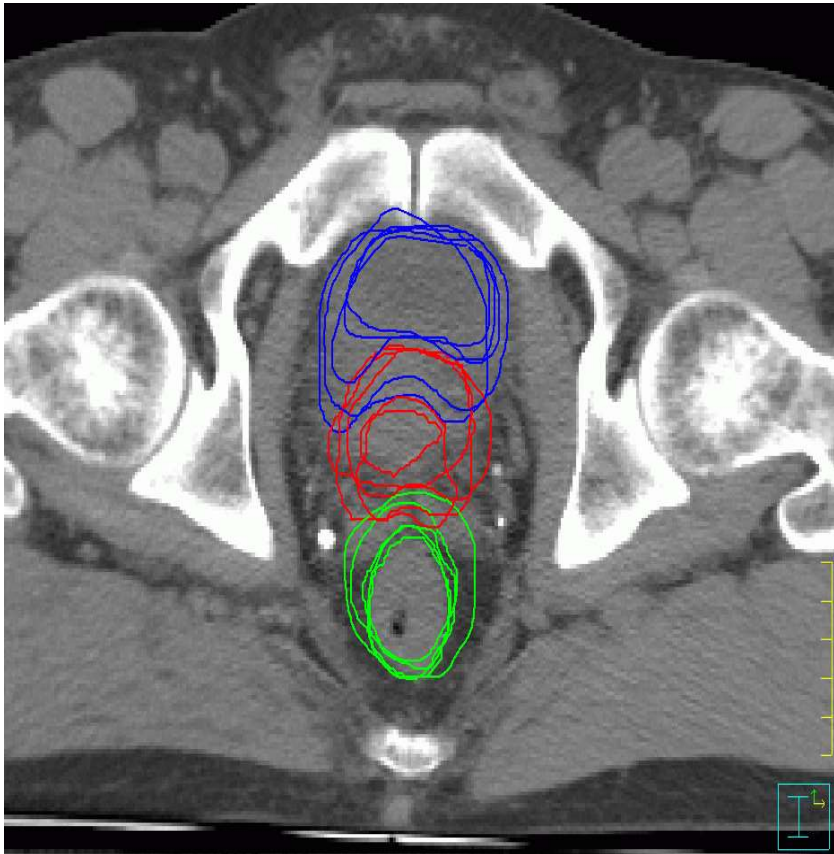


Med. Physik/Forschungssektion für Biomedizinische Physik, UKT et al.

Beweglichkeit der Prostata in Abhängigkeit von der Enddarmfüllung

Rekonstruktion aus mehreren CT an aufeinanderfolgenden Tagen

Organbewegung – ein Problem?

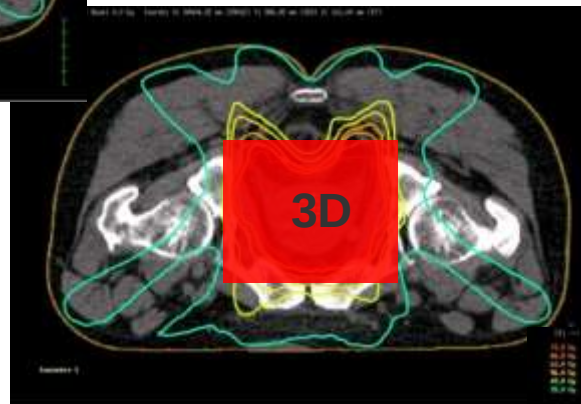
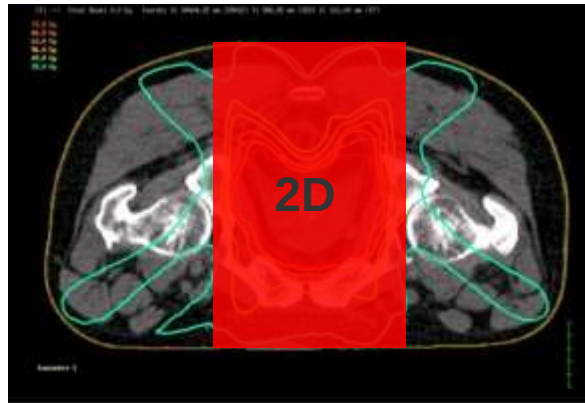


Med. Physik/Forschungssektion für Biomedizinische Physik, UKT et al.

Lösungen:

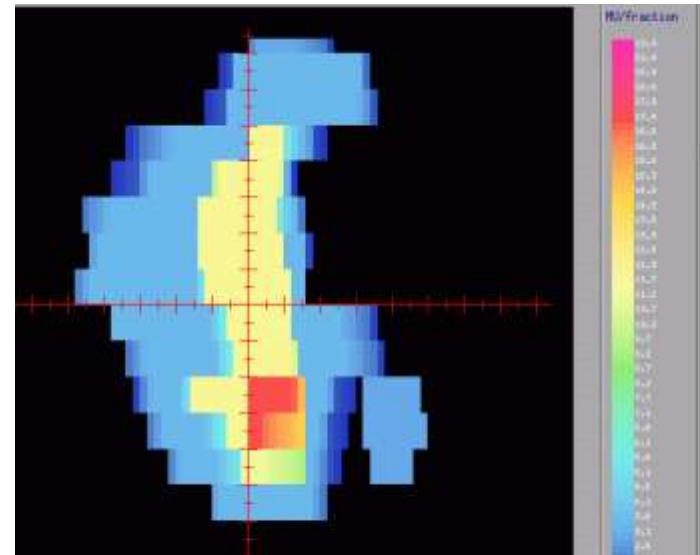
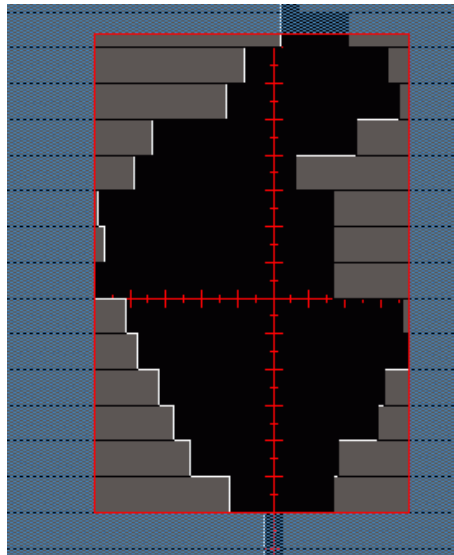
1. CT Planung
(Coverage Probability)
2. Sicherheitsabstände
3. Conebeam-CT-Kontrolle
4. „plan of the day“
(Planbibliothek)

Technik



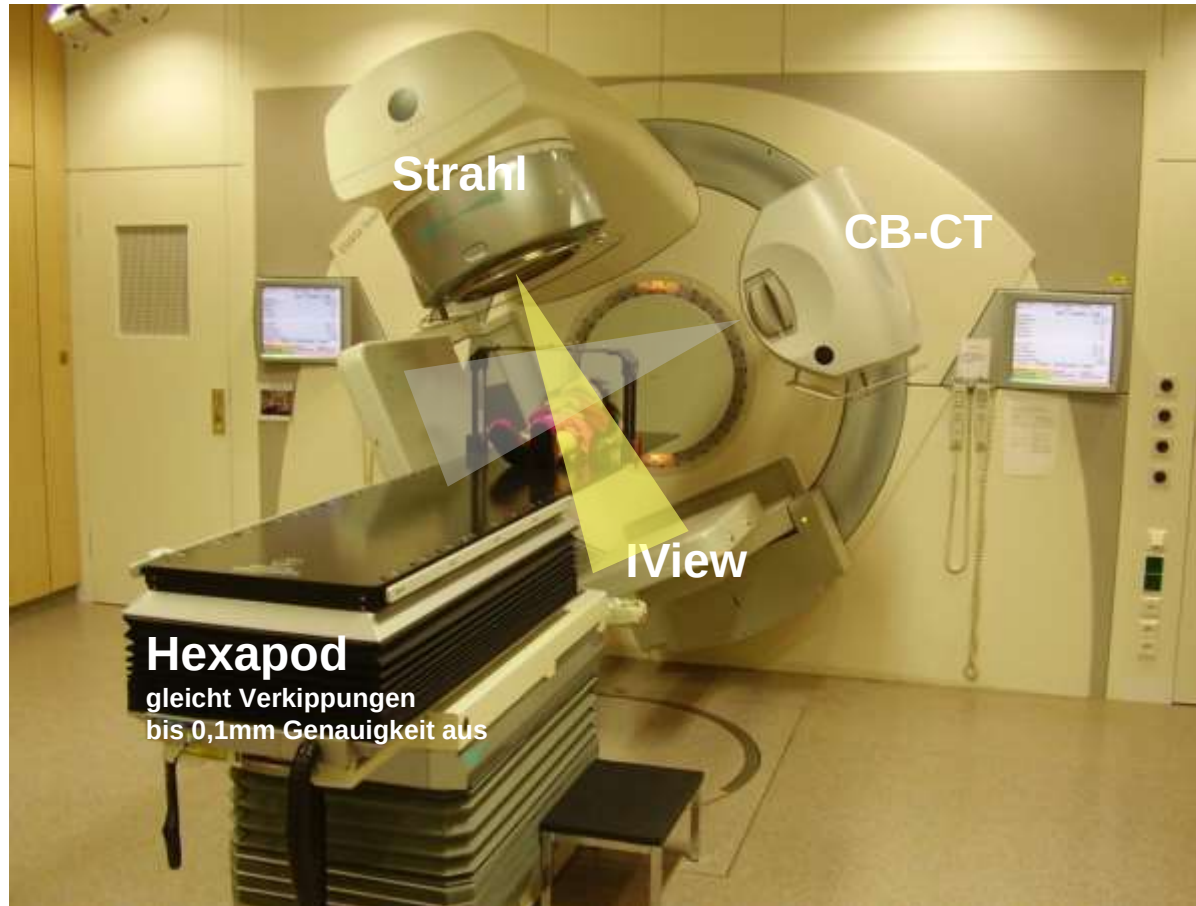
IMRT= Intensitätsmodulierte Radiotherapie

Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT)



Alber et al.

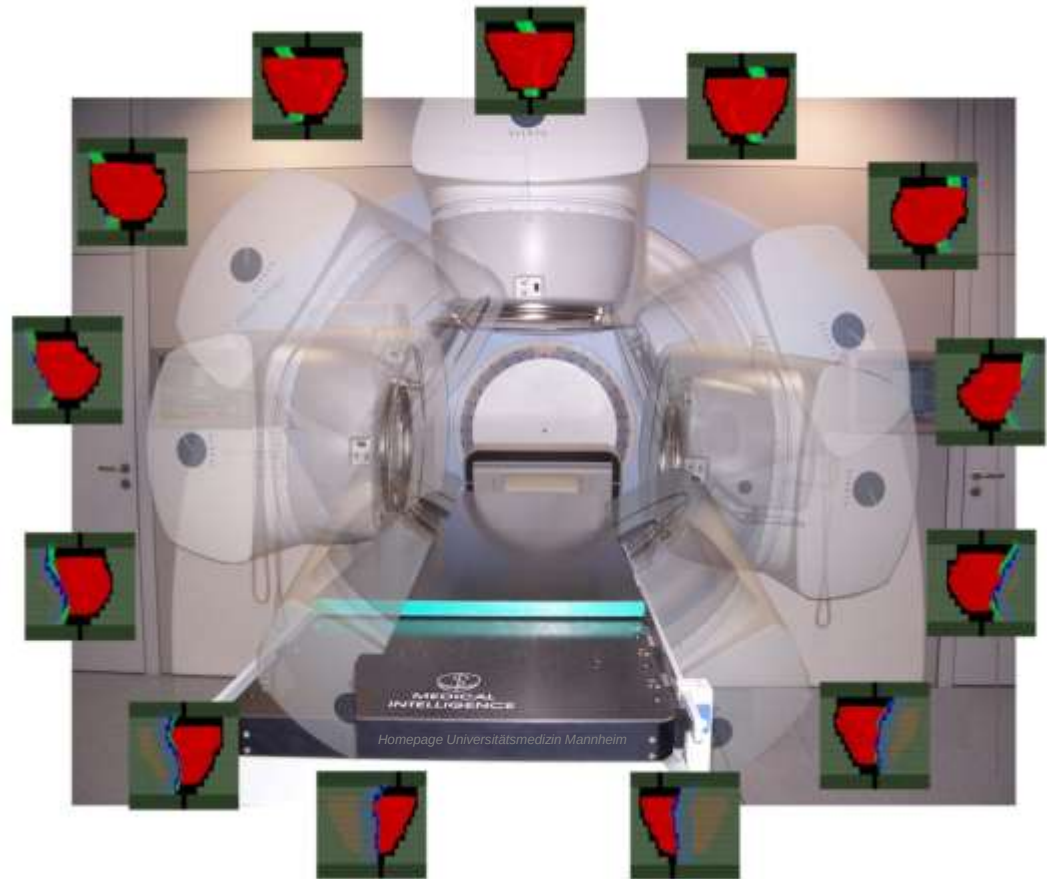
IGRT (Image guided radiotherapy)



1. Bildgebung
2. Verschiebung
3. Kontrolle
4. Bestrahlung

VMAT (volumetric modulated arc therapy)

- Dynamische Bewegung von MLC und Gantry während Bestrahlung
- hoher Grad der Fluenzmodulation möglich
- kurze Behandlungszeiten
- Am UKT seit 10/2012



Lernziele:

1. Prostatakarzinom

- Epidemiologie/Ätiologie
- Diagnostik/Klinik
- Einordnung der Therapiekonzepte „watch-and-wait“, „Active Surveillance“, Operation und Strahlentherapie

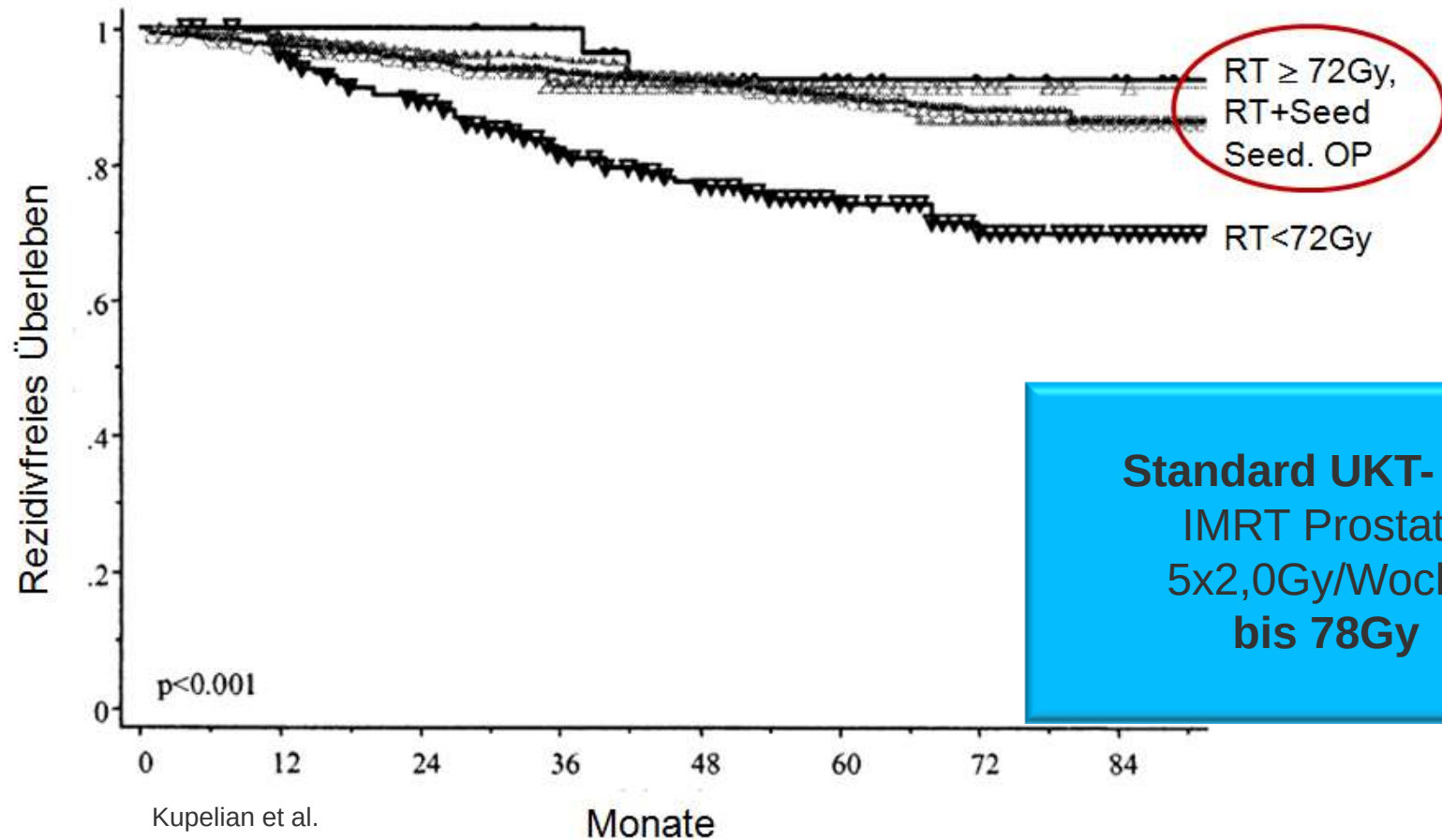
2. Prinzipien der Hochpräzisions-Strahlentherapie beschreiben

- Bildgebende Diagnostik vor Strahlentherapie
- Notwendigkeit des Planungs-CTs
- Zielvolumenkonzepte in der Bestrahlungsplanung
- Prinzipien der IGRT (bildgestützte Strahlentherapie)

3. Anwendung von 2. am Prostatakarzinom

- Erklärung typischer Bestrahlungskonzepte (Dosis, Fraktionierung Zielvolumenkonzepte, Ergebnisse und Nebenwirkungen)

Low risk Prostatakarzinom: >90% Heilung/10a



Intermediate risk Prostatakarzinom: 75-90% Heilung

Intermediate risk = 1 Risikofaktor

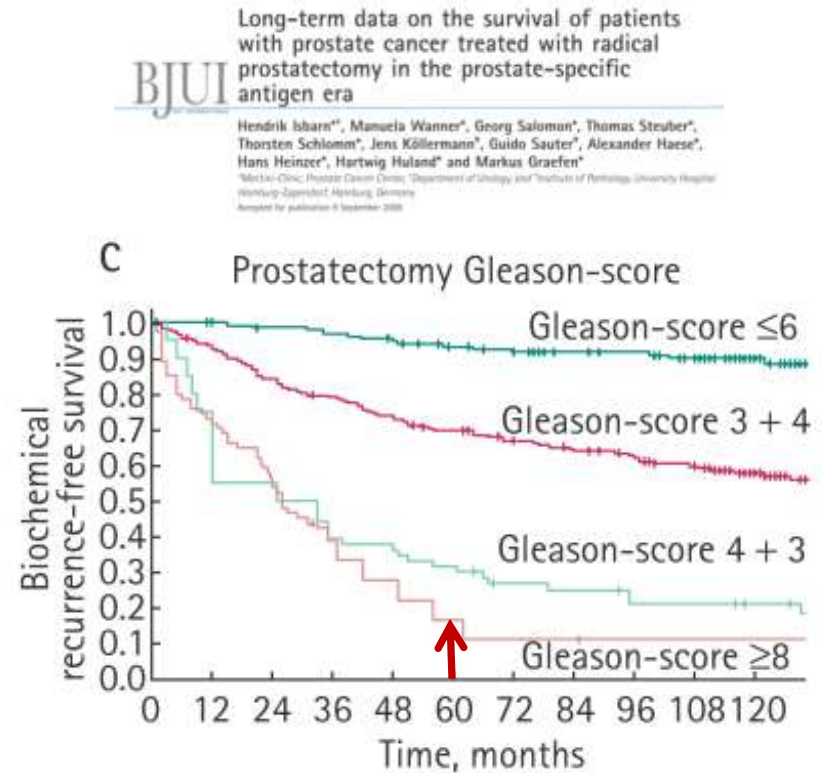
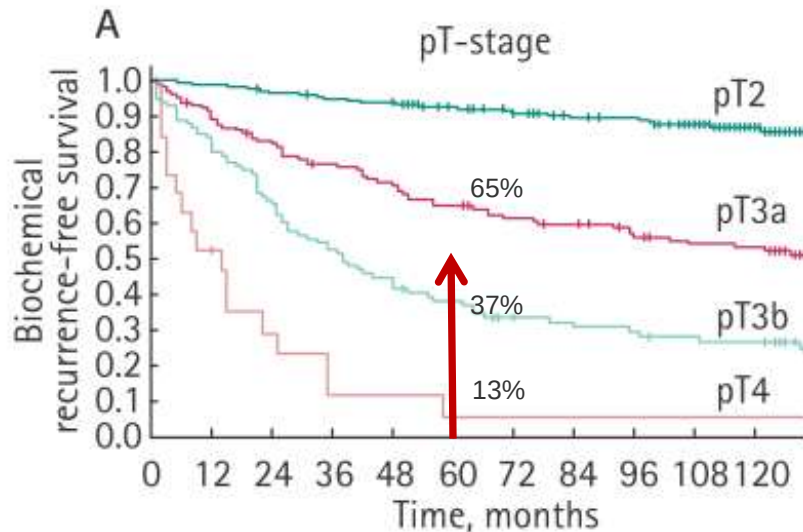
Dosiseffekt, vor allem, wenn PSA als RF erhöht ist (PSA ~ Zellmasse), deswegen **78Gy**

PSA-Kontrolle/10Jahre 75% mit 4 Monaten Hormontherapie und RT bis 66Gy (Jones et al. 2012)

Hohe Dosis plus Kurzzeithormontherapie 75- >90% PSA-Kontrolle/10Jahre (Linstadt, Fisher, Kim et al.)

Standard UKT- RO:
IMRT Prostata/SBB
5x2,0Gy/Woche **bis 78Gy**
+ 4-6 Monate
Hormontherapie

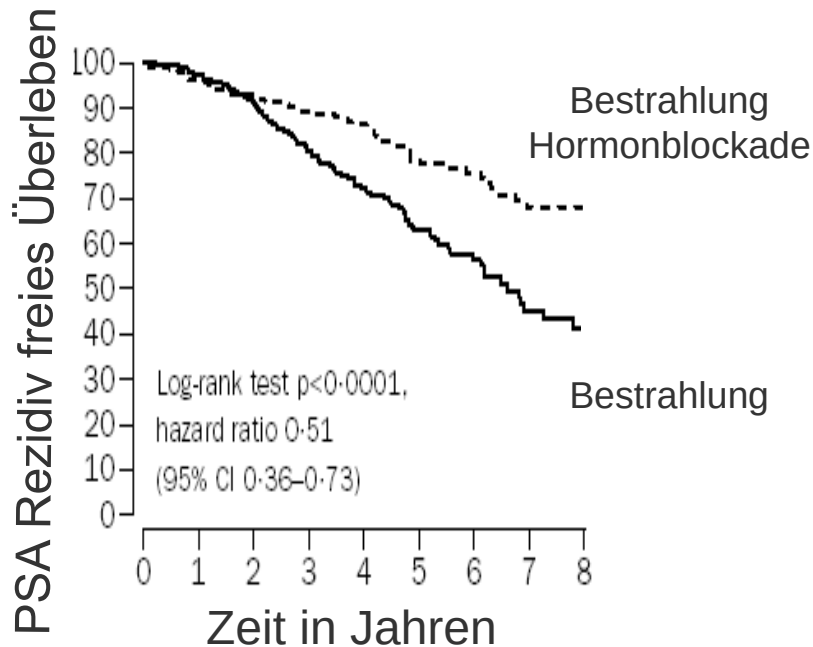
Sehr fortgeschrittenes Prostatakarzinom, OP?



Kaplan-Meier-Kurve für PSA-Kontrolle.

Sehr fortgeschrittenes Prostatakarzinom, RT.

RT-Prostata/SBB plus Becken wegen Lymphknoten-Befallsrisiko



Androgenblockade für 2-3 Jahre
RT+hormonablativ Therapie vs. RT allein,
mit 70 Gy Gesamtdosis (*Bolla et al.*):

5-J.-Gesamtüberleben: 78% vs. 62%

5-J.-PSA-Kontrolle: **76%** vs. 45%

Standard UKT- RO:
IMRT Prostata/Becken
5x2,0/1,8Gy/Woche
bis 78/50.4Gy + 2-3 Jahre
Hormontherapie

Technischer Fortschritt (Dosisescalation/IGRT)

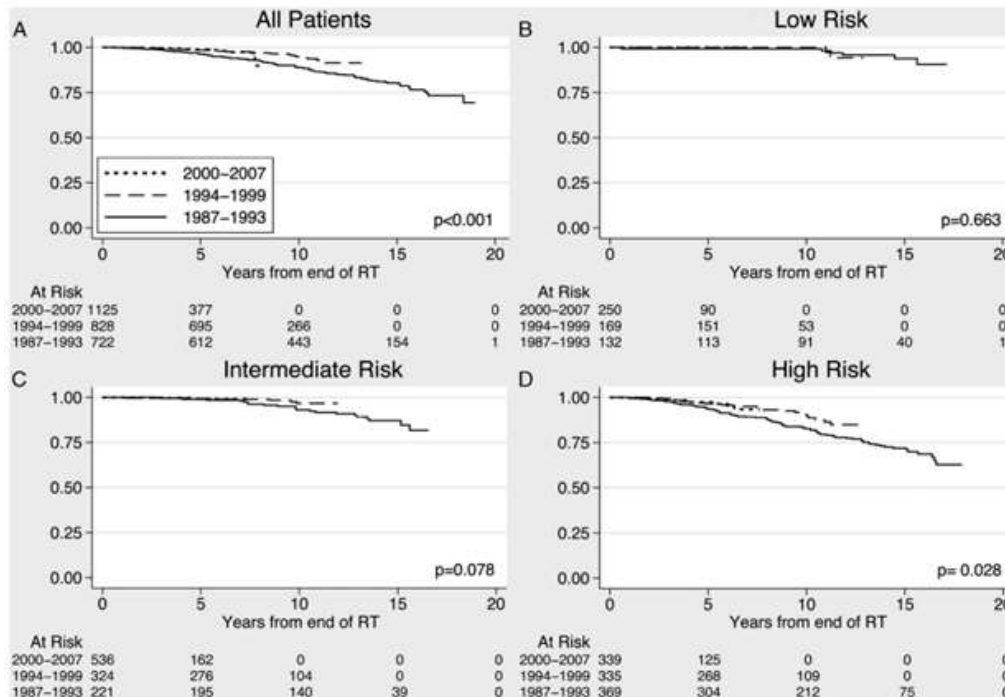


FIGURE 2. Prostate cancer-specific survival for all (A), low-risk (B), intermediate-risk (C), and high-risk (D) patients.

PSA-Kontrolle nach 10 Jahren am MDACC			
	Low risk	Intermediate risk	High risk
1987-1993	91	81	57
1994-1999	93	88	80
2000-2007*	99	97	93

*(5 Jahre)

Kim et al.

KAPLAN-MEIER ANALYSIS			
	Low	Intermediate	High
BFFS	X	X	X
LFSS		X	X
DFSS			X
CFSS	X	X	X
PCSS			X
OS			X

PSA-Kontrolle über die Dekaden +25-40%
Überlebensverbesserung bei High risk



Technischer Fortschritt (Dosisescalation/IGRT)

Langzeit(5-10J) PSA-Kontrolle	Jahr 2004	Jahr 2009	Aktuell	Maximaler Gewinn
Low risk	~90%	90-94%	bis 97%	7%
Intermediate risk	~70%	75-95%	88-96%	26%
High risk	~50%	60-80%	60-90%*	40%

(ASTRO-Kongresse)

Nebenwirkungen nach primärer Radiotherapie?

Radiogene Akutnebenwirkungen:

Proktitis, Zystitis, Dysurie **fast nur G1-2**

CTC G1 Proktitis=Stuhldrang, keine Med.,

CTC G2 Proktitis=Stuhldrang+Med. (z.B. Colifoam)

Radiogene Spätnebenwirkungen (G3+?):

Inkontinenz 0-1%,

rektale Blutung 1-3%,

sehr selten Fibrosen/Stenosen

Potenzverlust altersabhängig (+Viagra bei unter 60-Jährigen >90% Potenzverlust, McLaughlin et al.)

Mit IMRT =>kaum noch höhergradige Nebenwirkungen

Zusammenfassung:

Primäre RT

RT und OP gleichwertig (Low/Intermediate risk)!

RT risikoadaptiert (low/intermediate/high)

hinsichtlich

1. RT-Volumen: Prostata/+SBB/+Becken-LK

2. RT-Dosis: 74-80Gy

3. Hormontherapie-Dauer

Definition Rezidiv

OP=PSA-Anstieg (2x verifiziert $>0,2$)

RT=Nadir+2ng/ml