

Interview Transkript: Prof. Dr. med. Ursula Nestle, Chefärztin der Klinik für Strahlentherapie und Radiologische Onkologie, Kliniken Maria Hilf GmbH, Mönchengladbach, Sprecherin der Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie (ARO)

Blue Ribbon: Es gibt viele Themen im Bereich Prostatakrebs. Ich würde mich bei Ihnen aber hier im Interview auf Ihr Steckepferd konzentrieren und überwiegend bei der Strahlentherapie bleiben. Vielleicht kommt ja das ein oder andere Thema dann auch automatisch mit auf.

Prof. Nestle: Ja in Ordnung. Wir sehen ja die Patienten erst, wenn ist die Diagnose schon da ist. Was aber von Seiten der Diagnostik bei uns immer mal wieder eine Rolle spielt ist die PSMA-PET/CT, auch zur Planung der Bestrahlung.

Blue Ribbon: Möchten Sie direkt zum PET/CT etwas sagen? Und erklären, was das ist?

Prof. Nestle: Das ist eine nuklearmedizinische Untersuchung, die Kombination einer normalen CT, also Computer-Tomographie und einer Positronen-Emissions-Tomographie. Dafür ist PET die Abkürzung. Das ist letztlich eine Methode, bei der man sich anschaut, wie der Stoffwechsel im Körper verteilt ist. Je nachdem, welche Substanz dem Patienten für die Untersuchung injiziert wurde, sieht man unterschiedliche Aspekte des Stoffwechsels. Z.B. beim Lungentumor würde man sich den Zuckerstoffwechsel angucken mit dem Tracer FDG, die FDG-PET/CT ist auch für andere Tumoren sehr weit verbreitet. Beim Prostatakarzinom gibt es da aber eine spezifischere Substanz, die heißt PSMA. Das ist ein Tracer, der quasi Oberflächenantigene von Prostatakarzinomzellen darstellt. Das heißt, der Patient erhält eine Injektion, das Mittel verteilt sich dann im Körper und bleibt an den Prostatakarzinomzellen hängen. Das ist eine relativ spezifische Angelegenheit, daher kann man damit Tumorzellnester vom Prostatakarzinom sichtbar machen. Die Untersuchung hat einen zunehmenden Stellenwert und ist eine super Ergänzung zur CT und MRT in der Diagnostik, wenn's um das Staging geht. Oft geht es nicht so sehr darum, die Prostata selber darzustellen, sondern um Lymphknoten- und Fernmetastasen. Die Untersuchung ist in Deutschland noch nicht generelle Kassenleistung. Aber im Bereich der Ambulanten Spezialfachärztlichen Versorgung (ASV), in der viele Prostatazentren auch drin sind, wird eine PSMA-PET/CT für viele Patienten angeboten.

Es gibt dazu etliche Publikationen zum Beispiel bei der Diagnostik von intermediate und high risk Prostatakarzinomen. Wenn man den Tumor in der Prostata gefunden hat und macht dann diese Untersuchung, dann kann man mit einer viel höheren Genauigkeit einschätzen, ob der Tumor schon metastasiert ist oder nicht, als wenn man diese Untersuchung nicht macht, sondern nur eine MRT oder nur eine CT. Wir veranlassen z.B. eine PET/CT bei den Patienten mit primären high risk Prostatakarzinomen im Staging, wenn sie zu uns zur Bestrahlung kommen. Damit gucken wir vor allem, ob die Lymphknoten unauffällig sind. Wenn operiert wird, kriegen die Urologen das ja durch die Lymphknoten-OP raus. Bei der Strahlentherapie wird ja nichts entfernt und zum Pathologen geschickt. Daher muss man vorher eine gute Diagnostik machen, damit sich dann die Behandlung auf die richtige Region beschränken kann.

Und es gibt noch die Situation des PSA-Rezidivs, also: wenn der Patient operiert ist und später das PSA nochmal ansteigt. Hier gibt es ja dann die Option der sogenannten Salvage-Bestrahlung der Prostata-Loge. Bei diesen Patienten machen wir auch eine PET/CT, um zu gucken, dass wirklich außerhalb dieser Region kein Tumor ist. Wenn man dann bei der PET/CT in der Prostata-Loge Tumor sieht, kann man den mit einer etwas höheren Dosis bestrahlen. Und wenn man außerhalb der Loge etwas sieht, z.B. einzelne Lymphknoten- oder eine Knochenmetastase, ist nicht alles verloren: Es gibt für viele Fälle die sogenannten oligometastatischen Konzepte, bei denen man wenigen einzelnen Herden mit einer Lokalthherapie sozusagen ‚nachläuft‘. Wenn aber in der Situation des biochemischen Rezidivs in der PET/CT nichts vom Tumor zu sehen ist, dann kann man sehr getrost

einfach die Prostata-Loge bestrahlen, weil man dann weiß, dass das tatsächlich die Region des höchsten Risikos ist und alles andere ist in Ordnung. Diese Untersuchung bringt uns daher in der Strahlentherapie viel und das ist auf jeden Fall etwas, was in den nächsten Jahren auch weiter eine große Rolle spielen wird.

Blue Ribbon: Warum macht man diese Untersuchung z.B. nicht auch schon bei der ursprünglichen Diagnostik? Kann man da nicht vielleicht auch schon besser sehen, wo das Karzinom möglicherweise ist, wo es doch so schwierig ist es zu ertasten und auch der PSA Wert keine 100% Antwort gibt?

Prof. Nestle: Weil die Auflösung der MRT in der Prostata selbst schon besser ist. Bei der PET/CT sind die Voxel, die ein paar Millimeter groß sind, in der MRT sind die Voxel kleiner. Für die Orientierung in der Prostata ist die MR sicherlich mindestens gleichwertig und viel besser verfügbar, als die PET/CT.

Blue Ribbon: Ist die MRT auch verträglicher?

Prof. Nestle: Das ist ja eigentlich alles verträglich. PET und CT machen halt eine andere Strahlenexposition als die MRT. Die PET/CT als Kombinationsverfahren hat dabei eine ein bisschen höhere Strahlenexposition, als die CT alleine. Diese ist aber in der Regel bei älteren Herren im Vergleich zu dem, was man ihnen damit ersparen kann, oft das deutlich geringere Problem. Beim älteren Patienten ist die Strahlung aber nicht das schlagende Argument für die MRT, eher die Bildauflösung. Aber die MRT guckt oft eben nur die Prostata an und nicht das restliche Becken. Die PET/CT ist dagegen immer automatisch eine Ganzkörperuntersuchung.

Blue Ribbon: Stichwort Skelettszintigraphie. Wie grenzen die beiden sich voneinander ab? Also Skelettszintigraphie und PET/CT?

Prof. Nestle: Die Skelettszintigraphie stellt nur den Knochen dar, den Knochenstoffwechsel. Man sieht dabei auch ein Signal, wenn ein Knochen z.B. mal gebrochen war oder am Gelenk eine Arthrose hat. Knochenmetastasen stellen sich in der Skelettszinti erst ab einer bestimmten Aktivität und Größe dar. Die PET/CT wäre da sensibler und spezifischer. Sie detektiert auch z.B. eine kleine Knochenmetastase, die den Knochen selber noch nicht stark angegriffen hat. Die Skelettszinti ist aber breiter verfügbar, als eine PET/CT. Dafür braucht man bestimmte Geräte und muss auch am Standort das Interesse haben, es anzubieten. Das ist ein Bottleneck. Deshalb kann man auch in der Nachsorge nicht alle paar Monate eine PET/CT machen. Dafür wären in Deutschland schon alleine die Kapazitäten noch nicht da. Aber es mag sein, dass sich das in Zukunft ändert.

Blue Ribbon: Noch eine Frage zum PET/CT. Wann wird das Mittel gespritzt und wann geht es dann weiter?

Prof. Nestle: Am Tag der Untersuchung wird das Mittel, der „Tracer“, gespritzt. Dann gibt es eine gewisse Wartezeit, bis die Untersuchung los geht.

Blue Ribbon: Wie kommen denn eigentlich die Patienten zu Ihnen? Wann wird entschieden, ob eine Bestrahlung stattfindet oder ob operiert wird?

Prof. Nestle: Reden wir erst mal vom primären Prostatakarzinom, also nicht operiert und nicht metastasiert? Nach den Leitlinien ist es eigentlich vorgesehen, dass der Patient mit dem primären Prostatakarzinom eine Beratung vom Urologen und vom Strahlentherapeuten bekommen soll.

S3 Leitlinie unter Punkt 6.5: „Patienten für die eine kurative Therapie in Frage kommt, sollte vor der Therapieentscheidung angeboten werden, sowohl von einem Urologen als auch von einem Strahlentherapeuten über die Vor- und Nachteile der radikalen Prostatektomie und der Strahlentherapie aufgeklärt werden.“

Oft ist es nämlich so, dass der Patient sich die Behandlung mehr oder weniger selber raussuchen kann, weil die Ergebnisse gleichwertig sind. Aber es gibt Rahmenbedingungen, wo das eine oder andere einfach nicht wirklich geht. Bei einem Patienten, der über 80 ist und der 20 Begleiterkrankungen hat kann man vielleicht nicht mehr operieren. Und einem ganz jungen Patienten, der dann durch die Bestrahlung ein relevantes Zweittumorrisiko hätte, dem würde man eher zur OP raten. Aber in den Bereichen dazwischen geht es sehr um die Patientenpräferenz und auch darum, welches Risikoprofil der Patient sich dann da raussucht. Wenn der Patient denkt: ‚Ich will das jetzt raus haben‘, dann ist das eher der Weg Richtung OP. Aber bei Patienten, denen z.B. die Potenz ganz wichtig ist, für die ist die Bestrahlung manchmal die bessere Wahl. Man muss für sich herausfinden: ‚Was kauf ich mir ein mit der Therapie? Was will ich haben und was will ich nicht haben?‘ Nach der Bestrahlung geht der PSA Wert oft erst langsam runter, nach der OP ist er gleich weg. Dafür haben die operierten Patienten immer mal Probleme mit einer Inkontinenz, was bei der Bestrahlung nicht so das Problem ist. Da ist dann wieder eher der Enddarm ein Thema. Es ist ja nicht so, dass die OP eine schlechtere Behandlung ist. Aber die Bestrahlung ist für viele eine gute Alternative.

Letztlich gehört es sich einfach so, dass ein Patient, diagnostiziert mit Prostatakarzinom, über beide Therapieoptionen und auch Active Surveillance, beraten wird und dann aktiv an seiner Therapieentscheidung Teil hat. Ich habe viele Patienten erlebt, die hören sich beides an und dann sagen sie: ‚Mein Ding ist eher die OP.‘ oder: ‚Mein Ding ist die Strahlentherapie.‘ Und das ist dann ok.

Blue Ribbon: Und dem entnehme ich, dass OP und Bestrahlung in diesem Fall relativ gleichwertig sind, was die Heilung angeht.

Prof. Nestle: Genau. Es gibt viele Situationen beim primären Prostatakarzinom, wo die Heilungschancen nach Prostatektomie oder Bestrahlung – teilweise kombiniert mit einer vorübergehenden Hormonbehandlung – etwa gleich sind.

Blue Ribbon: Es gibt auch die Situation, dass auch noch bestrahlt wird, obwohl operiert wurde.

Prof. Nestle: Genau. Es gibt Situationen, in denen das Sinn macht. Einmal, wenn der Tumor vielleicht nicht ganz raus ist. Also eine sogenannte R1 Situation, sprich: wenn der Pathologe im OP-Präparat Tumorzellen am Schnitttrand gesehen hat. Oder auch, wenn viele tumorbefallene Lymphknoten da waren, dann gibt es auch eine gewisse Indikation, bald nach der OP das Becken zu bestrahlen. Und natürlich gibt es eine große Zahl an Patienten, die mal operiert worden sind, bei denen der PSA Wert irgendwann wieder hochgeht, das sogenannte biochemische Rezidiv, wo man aufgrund des Tumormarkers annehmen muss, dass das Karzinom wieder aktiv ist. Bei diesen Patienten wird dann, nach der nötigen Diagnostik, eine sogenannte Salvage-Bestrahlung gemacht. Es wird also die

Prostata-Loge bestrahlt, weil hier nach der OP das höchste Risiko ist, dass etwas wiedergekommen ist.

Zwischen direkt postoperativer Bestrahlung bei hohem Risiko und Bestrahlung erst im biochemischen Rezidiv dreht sich ja im Moment auch ein bisschen der Wind. Es gibt Daten über die Situation, in der man sich zu einer OP entschließt und dann, sagen wir mal, ist das ein pT3, also ein eher ausgedehnterer Tumor. Da hat man früher empfohlen, man soll gleich adjuvant bestrahlen. Aber hier gibt es Bewegung in die Richtung, die sagt, dass man auch abwarten kann, wie der PSA Wert sich entwickelt. Und wenn der Wert wieder hoch geht, bestrahlt man erst dann. So erspart man manchen Patienten eine zweite Behandlung, hat sie aber noch in der Hinterhand für den weiteren Verlauf.

Blue Ribbon: Beim primären Prostatakarzinom wird gezielt bestrahlt. Aber wenn eine Operation stattgefunden hat und die Prostata nicht mehr da ist. Man weiß nur durch den PSA Wert, da ist noch irgendwas. Aber was wird denn dann genau bestrahlt? Dann kann man ja gar nicht so gezielt auf bestimmte Punkte gehen, oder?

Prof. Nestle: Es wird, wenn man in der Bildgebung kein Rezidiv sieht, einfach die sogenannte Prostata-Loge bestrahlt. Also die Region, in der die Prostata und die Samenblasen mal gelegen haben. Das ist ein Volumen, welches im kleinen Becken relativ gut eingrenzbar ist. Man kann gut sehen, wo das ist und die Region kann man gezielt bestrahlen.

Blue Ribbon: Und wie kann ich mir die Bestrahlung als Patient vorstellen. Ich komme morgens in die Klinik und was passiert dann?

Prof. Nestle: Also ich kann erzählen, wie es bei uns passiert, das wird auf die meisten anderen Standorte übertragbar sein. Wenn ein Patient sich bei uns meldet, und sagt, er hat ein Prostatakarzinom und möchte sich da vielleicht bestrahlen lassen, dann gibt es immer zu allererst ein Aufklärungsgespräch mit allen Fürs und Widers. Dabei wird auch ganz im Detail beleuchtet: ‚Was heißt das für mich, wie läuft das ab, tut das weh‘ und so weiter. Wenn der Patient sich dann für die Strahlentherapie entschieden hat, dann wird zuerst die Bestrahlungsplanung durchgeführt. Es gibt also sozusagen einen „Dummy-Termin“, an dem man eine Computer-Tomographie des Bestrahlungsgebiets macht, und zwar in der Position, in der der Patient später auch bestrahlt wird. Mit Lagerungshilfen z.B. unterm Knie, sodass die Position geeignet für die Bestrahlung und bequem für den Patienten ist. Die Lagerung wird dann festgehalten: Es wird eine Fotodokumentation gemacht und anhand von Lasersystemen im Raum wird die Projektion der Laserstrahlen unter anderem an der Haut des Patienten markiert. Die CT-Bilder in dieser Position werden dann zur eigentlichen Bestrahlungsplanung weitergegeben. Die passiert bei uns im Planungs-Team, erstmal beim Oberarzt, der den Anfang macht. Der zeichnet dann in den CT-Bildern ganz genau ein, was bestrahlt werden soll und was geschont werden soll. Dann geht das in die Physik und der Physiker berechnet genau den Plan, der das umsetzt. Danach wird das Ergebnis diskutiert und oft auch nochmal optimiert um individuell die höchste Präzision und die beste Schonung rauszuholen. Da braucht der Patient zwar nicht daneben zu stehen, aber es heißt, dass es nach dem Planungs-CT ein paar Tage dauern kann, bis die eigentliche Bestrahlung los geht. Diese Zeit ist sehr gut investiert, denn die Planung entscheidet darüber, ob die Therapie letztendlich erfolgreich ist und schonend.

Ab der ersten Bestrahlungs-Sitzung wird dann jeden Tag bestrahlt. Normalerweise ist das Montag bis Freitag, einmal am Tag. Die Behandlung geht, je nach dem was genau behandelt wird, über vier bis siebeneinhalb Wochen. Für manche Situationen gibt es auch schnellere Behandlungs-Varianten, dazu kann ich gern später noch was sagen. Die Bestrahlung selbst fühlt sich ein bisschen an wie beim Röntgen. Man ist alleine im Raum, liegt auf einem Behandlungstisch, es brummt ein wenig und

die Maschine dreht sich um den Patienten herum. Aber eigentlich spürt man nichts davon und es tut nichts weh. Der „Job“ des Patienten ist es dabei, ruhig liegen zu bleiben.

Blue Ribbon: Und das dauert dann wie lange in etwa?

Prof. Nestle: Man macht erst ein Kontroll-Bild, dabei macht das Gerät z.B. so eine Art Computer-Tomogramm und es wird damit geguckt, ob der Patient richtig liegt, indem man diese Bilder genau mit der Planung übereinander legt. Bei Bedarf wird danach der Tisch auch mal etwas verschoben, sodass die Lagerung auch hundertprozentig stimmt. Dann geht die Bestrahlung los, bei einer V-IMRT Bestrahlung dreht sich das Gerät dazu – evtl. mehrfach – um den Patienten. Ruhig liegen ist dabei sehr wichtig, da man ja sehr genau auf die Geometrie der Bestrahlung ausgerichtet ist. Wenn man sich zwischenzeitlich stark bewegt, kann die Bestrahlung die falsche Stelle treffen. Dann würde der Tumor schlimmstenfalls nicht mehr erfasst und die gesunden Gewebe unnötig stark bestrahlt. Alles in allem dauert das höchstens eine Viertelstunde. Viele unserer Patienten gehen in der Zeit der Therapie arbeiten. Die haben Termine, die in ihren Tagesplan passen, holen sich die Bestrahlung ab und gehen dann ins Büro.

Blue Ribbon: Und Nebenwirkungen hatten Sie ja schon angerissen. Vielleicht können wir die nochmal konkretisieren. In dem Moment der Bestrahlung, aber auch längerfristig.

Prof. Nestle: Genau: es gibt frühe und späte Strahlenreaktionen. Die frühen sind eher Entzündungen, so eine Art innerer Sonnenbrand, der bald wieder abklingt. Späte sind Vernarbungen, die nach ein paar Monaten bis Jahren eintreten können – aber nicht müssen. Beide können, müssen aber nicht eintreten. Die Reaktionen sind von der Dosis abhängig. Da wo die höchste Dosis hinkommt, spricht man in der Prostataregion, spürt man also auch am ehesten etwas. Je weiter das Gewebe vom Bestrahlungsgebiet entfernt ist, desto weniger wahrscheinlich ist es, dass man etwas spürt. Standard wäre zum Beispiel, dass man vorübergehend – so gegen Ende der Bestrahlungsserie – eine Mukositis bekommt, also eine Schleimhautentzündung, z.B. in der Harnröhre. Die Patienten können dann Brennen beim Wasserlassen oder einen verstärkten Harndrang haben. Den Enddarm kann die vorübergehende Entzündung auch betreffen, weil der direkt hinten der Prostata-Loge anliegt. Da kann es mal sein, dass es zu vermehrtem Stuhlgang kommt oder zu Schmerzen oder Blutabgängen beim Stuhlgang. Viele Patienten merken das ein bisschen, gegen Ende der Zeit der Therapie, dann kann man beides symptomatisch behandeln. Die frühen Reaktionen klingen aber etwa so ein, zwei Wochen nach der Bestrahlung wieder ab. Man bestrahlt üblicherweise mit voller Blase, sodass der größere Teil der Blase aus dem Weg ist und nicht bestrahlt wird. Und die Blase drängt dann auch den Darm nach oben in den Bauch, damit schont man gezielt den Dünndarm. Wenn man den mitbestrahlen müsste, wäre es nicht gut und würde sich z.B. mit erhöhter Darmtätigkeit und Durchfall, später auch mit Vernarbungen und Verdauungsstörungen bemerkbar machen. Aber das kann man sehr gut vermeiden, wenn man wirklich guckt, dass die Blase bei der Bestrahlung immer gut gefüllt ist.

Blue Ribbon: Inkontinenz und Impotenz sagten Sie ist eher nicht Thema.

Prof. Nestle: Es kommt vor. Aber nicht so häufig wie nach der OP. Es gibt eine gute Studie dazu, die ProtecT Studie, wo man auch randomisiert verschiedene Behandlungen miteinander verglichen hat und dabei die Nebenwirkungen sehr gut erfasst wurden – nämlich dadurch, dass man regelmäßig mit Fragebögen die Einschätzung der Patienten selbst erfasst hat. Dabei zeigte sich, dass die Impotenz eher das Thema nach OP war, die Inkontinenz auch. Und das Probleme mit dem Darm eher nach Bestrahlung auftreten.

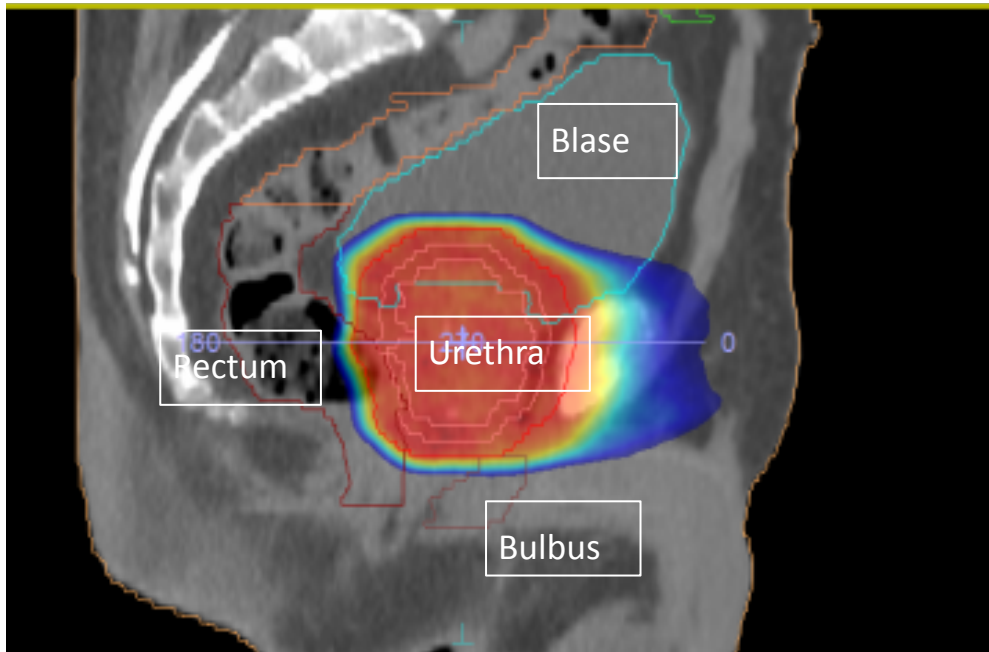


Bild 1
Archiv: Prof. Nestle

Diese Darstellung (Bild 1) zeigt, welche Organe die kritischen sind. Man hat hier den Blick von der Seite auf das Becken vom Patienten. Links ist das Kreuzbein, rechts ist die Bauchdecke. Und man sieht jetzt hier in den Konturen die Organe: die Blase, das Rektum, also den Enddarm. Die Farbe markiert die Bestrahlungsdosis, die auf die Prostata-Region geplant ist. Da sieht man, warum der Enddarm direkt hinter der Prostata ein Thema ist und auch die Harnröhre. Die zieht ja durch die Prostata hindurch, vom Boden der Blase aus. Oben liegt der Dünndarm. Wenn er durch die volle Blase aus dem Becken heraus gedrückt wird, dann erhält er keine Strahlung. Strahlung macht ja nur da Wirkungen und Nebenwirkungen, wo sie hinkommt – ähnlich der Sonne. Unten ist der Bulbus eingezeichnet, wo die Dosis sich auf die Potenz auswirken kann. Für all diese Organe gibt es Grenzwerte, die man bei der Bestrahlungsplanung einhält. Wenn das alles klappt, sind die Risiken für spürbare Spätfolgen bei einer gut geplanten IMRT-Bestrahlung etwa in dieser Größenordnung: 5-15% am Darm, 10% Harn-Inkontinenz, 10% Impotenz.

Die ProtecT Studie ist eine große Studien die in 2016 im renommierten „New England Journal of Medicine“ erschienen ist. Die Kollegen haben 10 Jahre lang über 1500 Patienten mit lokalisierten Prostatakarzinomen nachbeobachtet, nachdem sie randomisiert worden sind, also verschiedenen Behandlungs-Arten zugeteilt wurden. Das waren: ‚keine aktive Therapie‘ (Active Monitoring), ‚Chirurgie‘ oder ‚Bestrahlung‘. Es wurden also so etwa 500 Patienten erfasst. Das ist eine Zahl mit der man Aussagen treffen kann.

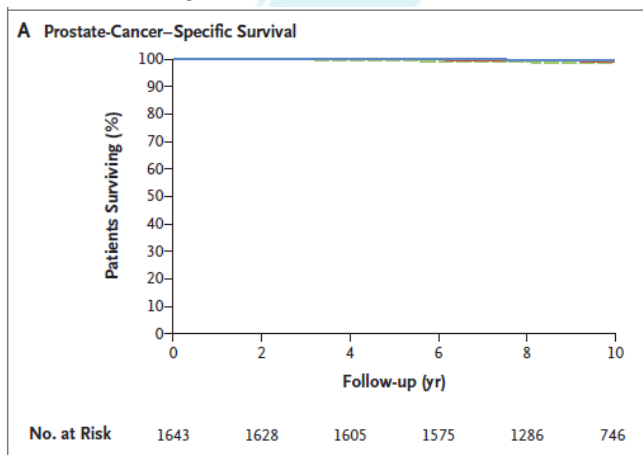


Bild 2
Kaplan-Meier Estimates of Prostate-Cancer-Specific Survival, N Engl J Med 375;15 nejm.org October 13, 2016¹

(Bild 2) Die erste Botschaft ist: alle Patienten hatten ein sehr gutes Überleben. Die drei Kurven liegen sozusagen übereinander, 98% der Patienten haben nach 10 Jahren noch gelebt. Diese hohe Zahl liegt unter anderem auch an der Selektion beim Studieneinschluss, das war ein günstiges Kollektiv. Aber es heißt auch, dass die Ergebnisse der verschiedenen Behandlungen bezüglich der Heilung vergleichbar sind.

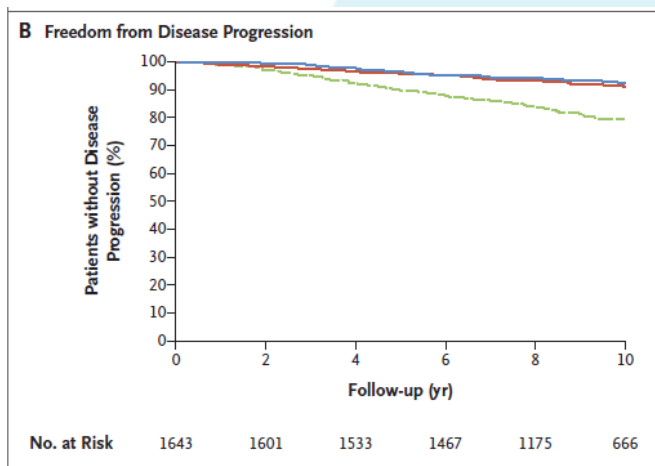


Bild 3
Kaplan-Meier Estimates of Prostate-Cancer-Specific Freedom from Disease Progression, N Engl J Med 375;15 nejm.org October 13, 2016¹

(Bild 3) Dann zweitens: Wieviele Patienten hatten eine Progression, also bei wie vielen Patienten hat sich nach der ersten Behandlung der Tumor wieder gemeldet. Die grüne Kurve ist die der Patienten im Active Monitoring Arm. Der Verlauf ist nach einer Zeit klar ungünstiger als bei den beiden anderen Kurven, aber auch nicht drastisch. Und die rote und blaue Kurve, also OP und Bestrahlung laufen parallel, da ist also das Behandlungs-Ergebnis gleich.

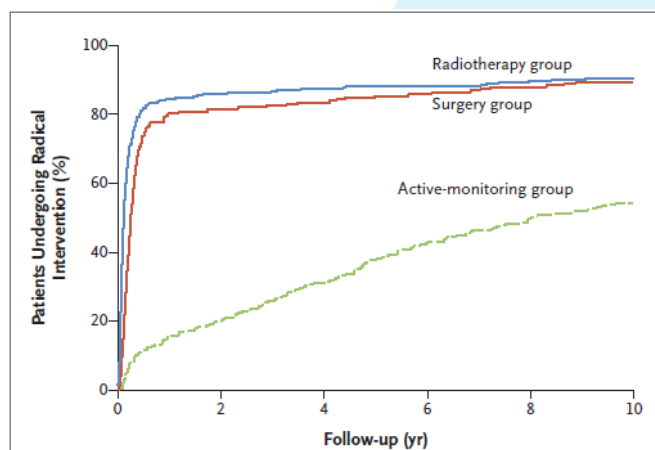


Bild 4
Kaplan-Meier Estimates of the Cumulative Probability of Undergoing Radical Intervention during the Follow-up Period, N Engl J Med 375;15 nejm.org October 13, 2016¹

(Bild 4) Und drittens: Wieviele Patienten sind therapiert worden? Das passt jetzt zur vorherigen Grafik. Die grüne Kurve, wo man bei den Patienten am Anfang gesagt hat: ‚Da machen wir nichts.‘, zeigt, dass nach 10 Jahren bei ca. 60% der Patienten aus irgendeinem Grund doch eine Operation oder Strahlentherapie durchgeführt worden ist. Die operierten und bestrahlten Patienten sind natürlich überwiegend gleich am Anfang therapiert worden.

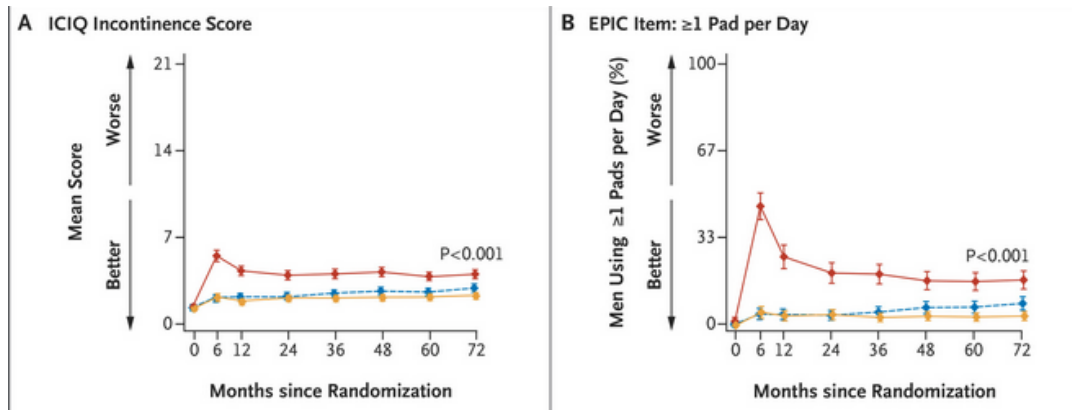


Bild 5 & 6: Outcomes for Urinary Function and Effect on Quality of Life, N Engl J Med 375; nejm.org October 13, 2016²

So, und dann gibt es die Daten für die Lebensqualität. Lebensqualität misst man ja immer in verschiedenen Bereichen des Lebens. Wie hier zum Beispiel (Bild 5) Harn-Inkontinenz und die Zahl der Vorlagen pro Tag (Bild 6), ein weiteres Maß für die Inkontinenz. Die rote Kurve steht für die Operierten, die gelben für die Bestrahlten und die blaue für die Active Monitoring-Patienten. Da sieht man (Bild 5), dass die OP Kurve doppelt so hoch liegt, wie die Active Monitoring-Kurve und die Bestrahlungskurve. Das nähert sich dann später wieder an aber man sieht auch nach 72 Monaten noch einen signifikanten Unterschied, also dass die Lebensqualität nach Operation bezüglich der Harn-Inkontinenz langfristig schlechter ist als in den beiden anderen Gruppen. Das passt auch zur (Bild 6) Anzahl der Vorlagen. Da ist der Verlauf ähnlich, die operierten Patienten haben mehr Probleme mit der Inkontinenz und brauchen mehr Vorlagen.

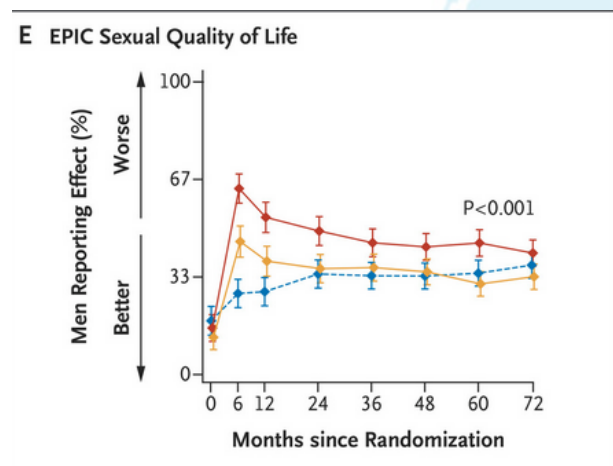
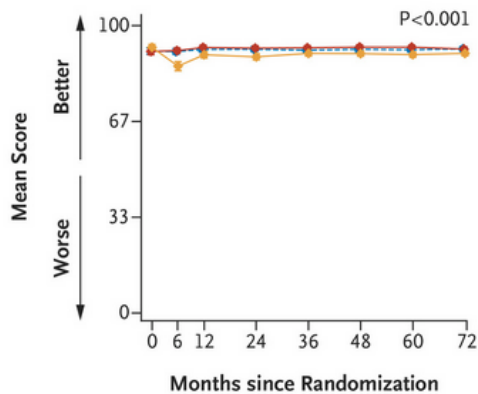


Bild 7: Outcomes for Sexual Function and Effect on Quality of Life, N Engl J Med 375; nejm.org October 13, 2016²

(Bild 7) Bei der „Sexual Quality of Life“ fließen verschiedene Faktoren ein, unter anderem die Potenz. Langfristig war bei etwa der Hälfte der Patienten die sexuelle Lebensqualität nach der OP schlechter und nach der Bestrahlung bei etwa einem Drittel. Auch bis 60/72 Monate nach der Behandlung ist es so, dass man immer noch einen deutlichen Unterschied hat zwischen Strahlentherapie und OP. Aber: eine Beeinträchtigung vieler Patienten sieht man auch schon am Anfang, die Kurven starten nicht bei null. Etwa ein Viertel der Patienten hatten vor der Therapie schon Probleme. Und dagegen hilft natürlich weder die OP noch die Bestrahlung.

A EPIC Bowel Function Score



E EPIC Item: Bloody Stools

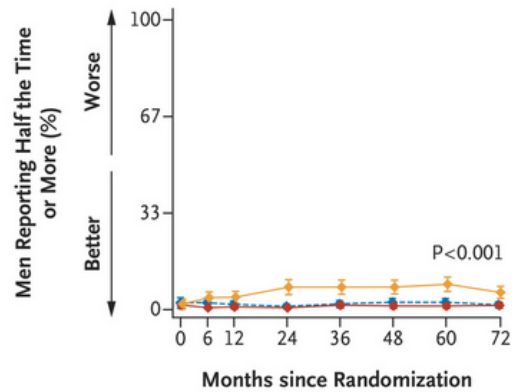


Bild 8 & 9: Outcomes for Bowel Function and Effect on Quality of Life, N Engl J Med 375; nejm.org October 13, 2016²

(Bild 8) Bei der Darmfunktion sieht man dagegen, dass die Bestrahlungskurve ein bisschen unter den anderen läuft und daher etwas schlechter ist. (Bild 9) Beim Faktor Bloody Stools, also Blut im Stuhl als Symptom einer Schleimhautreaktion auf die Bestrahlung, z.B. einer Entzündung oder Vernarbung, sieht man auch, dass die (gelbe) Kurve nach der Bestrahlung etwas ungünstiger ist, als bei der OP oder beim Active Monitoring.

Und so ist das eben mit dem Risikoprofil des einzelnen Patienten. Man muss sich individuell überlegen: was ist mir wichtig und worauf lege ich Wert? Ist eher wichtig: ‚Tumor ist raus?‘, bin ich lieber schnell operiert, hinterher Reha und es ist dann vergessen? Oder arbeite ich weiter, aber gehe 5-7 Wochen jeden Tag zur Bestrahlung und nehme dafür dann eher gewisse Einbußen in Richtung Enddarm in Kauf, statt in Richtung Kontinenz oder Impotenz. Und: Strahlung kann langfristig auch einen weiteren Tumor erzeugen. Je älter ein Patient ist, desto geringer wird dieses Risiko. Dieses Risiko hat man bei der OP nicht.

Bei der OP braucht man andererseits eine Narkose und hat Verletzungs- und Blutungsrisiken. Wenn jemand zum Beispiel Blutverdünner nimmt oder herzkrank ist, kann das Narkose- und OP-Risiko schonmal so hoch sein, dass man alleine deswegen eher zu einer Strahlentherapie raten würde.

Blue Ribbon: Aber vielleicht auch einfach die Ängste vor Narkosen?

Prof. Nestle: Ja, klar. Es gibt Patienten, die wollen einfach nicht operiert werden. Das ist dann eben so. Wir finden, man soll niemanden zu einer Behandlung überreden, die er – aus welchen Gründen auch immer – nicht möchte.

In einer anderen Studie hat man Sterbe-Risiken über die Zeit erfasst. Zur Erhebung der Daten ist dabei die Behandlung randomisiert und die Patienten danach beobachtet worden: es wurde eine lebenslange Hormontherapie mit oder ohne Bestrahlung verglichen, hier wurde also keine Operation durchgeführt. Wenn man sich die Todesursachen im Nachbeobachtungszeitraum anschaut, sieht man bei den Patienten, die nur eine Hormontherapie hatten, dass die Anzahl der Patienten, die am Prostata-Karzinom verstorben sind, relativ groß ist. Bei den Patienten, die zusätzlich bestrahlt worden sind, ist die Anzahl der Prostata-Krebs-Todesfälle etwa halb so groß. Es starben also in dieser Studie nach zusätzlicher Bestrahlung deutlich weniger Patienten an der Tumorerkrankung.

Was man auch sehen konnte war, dass Todesfälle durch andere Erkrankungen, z.B. Herzinfarkte oder Schlaganfälle, in beiden Gruppen ungefähr gleich häufig waren. Alle Patienten hatten ja eine Hormonbehandlung erhalten und durch die Bestrahlung ergab sich hierbei keine Zunahme. Als

Drittes wurden Zweittumoren als Todesursachen betrachtet. Nach 20 Jahren war es so, dass nach der zusätzlichen Bestrahlung die Anzahl dieser Todesfälle etwas größer war, als bei der Gruppe mit der reinen Hormonbehandlung. Das weist darauf hin, dass einige zusätzliche Tumoren im Becken durch die Bestrahlung hervorgerufen oder begünstigt wurden. Aber trotzdem sieht man bei Betrachtung aller Todesursachen zusammen: es sind insgesamt weniger Patienten verstorben, die zusätzlich zur Hormontherapie an der Prostata bestrahlt worden sind. Also: wenn man „netto“ alles zusammen nimmt, das Risiko durch den Tumor, durch andere Erkrankungen und durch Zweittumoren, profitierten die Patienten in der Summe von der Bestrahlung, vor allem weil das Sterberisiko durch das Prostata-Karzinom abgenommen hat.³

Blue Ribbon: Diese geringeren Nebenwirkungen, beziehen die sich nur auf die Bestrahlung des primär Prostatakarzinoms oder gelten sie auch, wenn die Loge bestrahlt wird? Wird es dann ein bisschen riskanter, weil man näher an den ganzen umliegenden Organen dran ist?

Prof. Nestle: Nein, das ist etwa die gleiche Größenordnung, auch wenn man eine Salvage-Bestrahlung durchführt. Das Tumor Risiko ist dann ein bisschen kleiner, weil man dann Zeit gewonnen hat nach der OP.

Blue Ribbon: Sie wollten noch etwas zu den 6-7 Wochen Bestrahlungsdauer ergänzen.

Prof. Nestle: Ja, genau. Es gibt verschiedene Fraktionierungsschemata bei der Bestrahlung der Prostata und man hat in den letzten Jahren ein paar Varianten ausprobiert, wie man schneller bestrahlen kann, als sieben Wochen. Und da hat sich bis hin zur Leitlinie auch die sogenannte Hypofraktionierung etabliert. Dabei nimmt man etwas größere Einzeldosen und bestrahlt insgesamt nur vier Wochen. Sieben bis acht Wochen sind natürlich schon lang und wenn man das in vier Wochen hinkriegt, ist das angenehmer. Das Nebenwirkungsprofil ist ähnlich und die Ergebnisse primär auch. Aber man muss halt bei weniger Einzelsitzungen ganz präzise bestrahlen. Gut ist spätestens hierbei, wenn man vorher Marker in die Prostata einbringt, die beim „Zielen“ helfen. Es gibt weitere Techniken, bei denen man noch weniger Präzisionsbestrahlungen macht, die dann eben noch schneller gehen können. Diese Methoden sind derzeit in der Entwicklung und noch nicht ganz in den Leitlinien angekommen.

Blue Ribbon: Und die Strahlendosierung ist dann höher, nehme ich an?

Prof. Nestle: Die Einzelportion ist höher, die physikalische Summe klingt tatsächlich weniger, aber die biologische Wirksamkeit ist dann etwa gleich. Denn wenn man in höheren Einzeldosen bestrahlt, braucht man weniger Gesamtdosis für den gleichen Effekt.

Blue Ribbon: Für die Nebenwirkungen, die es gibt, empfiehlt sich da irgendwas zu beachten an Prähabilitation. Also Dinge, die man quasi vor der Bestrahlung schon machen kann, um vielleicht bestimmten Nebenwirkungen entgegenzuwirken oder was man auch nach oder während der Bestrahlung beachten kann?

Prof. Nestle: Das Key Feature ist wirklich die volle Blase. Das schont sowohl die Blase und auch den Darm, wenn es auch manchmal schwer fällt. Es ist ja auch was ganz Neues, dass man sich auf einmal mit seiner Blasenfüllung beschäftigt. Wir führen da viele Gespräche. Zum Glück kriegt man am Gerät eine Rückmeldung, ob die Blase voll ist. Die meisten Patienten kriegen das dann schnell hin. Ein Trick ist, nicht zu schnell trinken, sonst hat die Blase „Alarm“. Langsam trinken bringt eine

entspanntere Blasenfüllung. Auch gut ist: während der Zeit der Bestrahlung nicht Fahrrad zu fahren. Der Sattel kann einfach genau in die Dammregion drücken, das kann dann auch mal die Nebenwirkungen verstärken. Ansonsten: sich immer melden, wenn irgendwas ist.

Bei der Ernährung kann man darauf achten, dass man nichts stark Blähendes isst, damit der Enddarm sich nicht so sehr mit Luft füllt. Aber man sollte keine Experimente mit Nahrungsergänzungsmitteln machen, weil es sein kann, dass man sich selber eher schadet. Es ist bei anderen Tumoren bekannt, z.B. beim Mamma-Karzinom, dass es sein kann, dass Radikalfänger und Antioxidantien, die ja oft angepriesen werden, die Wirkung der Bestrahlung verschlechtern. Man will ja die freien Radikale gerade durch die Bestrahlung erzeugen, die dann die Bestrahlungswirkung vermitteln.

Aber insgesamt kann man während der Zeit der Prostata-Bestrahlung sehr normal leben. Viele Patienten kommen einfach kurz zur Bestrahlung und gehen dann arbeiten - keiner merkt, dass sie krank sind. Und sie sind ja auch nicht krank, sagte mal einer, sie haben ja nur ein Problem (Schmunzelt)

Blue Ribbon: Es macht nach allem, was Sie so sagen ja auch wirklich viel Sinn die Patienten in die Entscheidung mit einzubeziehen, was ja auch nicht in allen medizinischen Bereichen der Fall ist oder vielleicht auch nicht immer möglich ist. Es ist doch toll, wenn ein gut informierter Patient da auch eine eigene Entscheidung treffen kann. Man hat dann vielleicht auch als Patient das Gefühl, etwas machen zu können gegen den Krebs.

Prof. Nestle: Genau. Da gibt es auch wirklich alle Varianten. Einige Patienten sagen zu ihrem Urologen: „Sagen Sie mir, was ich machen soll.“ und wenn der Urologe dann sagt: „Das muss operiert werden.“ Oder „das bestrahlt man besser“, dann wird das auch so gemacht. Andere nehmen dagegen sehr viele Beratungsgespräche wahr, was auch verwirren kann. Eins ist ein bisschen ein deutsches Phänomen: es werden hier viel mehr Prostatakarzinome operiert, als z.B. in den USA. Vielleicht hat das damit zu tun, dass in unserem Ausbildungssystem die Urologen vor allem aus der operativen Urologie kommen. Manche Kollegen kennen also die Operation gut und die Möglichkeiten der Strahlentherapie vielleicht gar nicht so richtig und können darüber auch nicht so gut beraten. Das mag ein Grund sein, dass in manchen Regionen in Deutschland nicht so viele Patienten beim Strahlentherapeuten landen. Es ist aber auch einfach eine Sache der interdisziplinären Zusammenarbeit. Bei uns hier im zertifizierten Prostatakarzinom-Zentrum, behandeln wir viele Patienten am Prostata-Krebs nach Präferenz, nachdem beide Fachgebiete eine Beratung gemacht haben.

Blue Ribbon: Wenn natürlich auch alle an einem Ort sitzen, ist es auch leichter sich die Patienten gegenseitig zuzuspielen.

Prof. Nestle: Ja, wir machen das wirklich oft, dass wir dann beide beraten. Also: mein Kollege in der Urologie und ich. Und der Patient überlegt sich dann, was am besten zu ihm passt.

Blue Ribbon: Vielleicht noch ein ganz allgemeines Statement von Ihnen, was gute Gründe sind, zur Früherkennungsuntersuchung zu gehen.

Prof. Nestle: Da kann ich zur Prostata nicht viel sagen, hier kennen sich die Kollegen der Urologie besser aus. Es gibt aber auf jeden Fall Bereiche, da ist Screening richtig gut, z.B. Mamma Karzinom und Lungenkrebs. Da gibt es richtig gute Daten, dass durch die Früherkennung die Sterblichkeit an diesen Tumoren gesenkt wird. Da beisst die Maus keinen Faden ab. Und ich war auch selber brav letzte Woche beim Mamma Screening. Wir werden hier am Zentrum, sobald das geht, auch

Lungenkrebs Screening anbieten. Und es gibt ja noch das Darmkrebs Screening. Das ist auch was, was sich so richtig lohnt. Das senkt die Sterblichkeit und zwar bei einem auch sehr häufigen Tumor.

Blue Ribbon: Vielleicht liegt die Chance darin, es vielleicht selber abzuwägen, was man aus der Diagnose macht. Das ist jetzt meine persönliche Meinung aus allem, was ich bisher so gelesen und in Gesprächen gelernt habe. Es gibt dann doch den ein oder anderen jungen Patienten, der ganz viel Pech hat und bei dem es dann schnell wächst und da wäre die Früherkennungsuntersuchung sehr gut gewesen. Aber: die älteren Herren auf der anderen Seite, die vielleicht ohne Diagnose einfach noch 10 Jahre glücklich und nebenwirkungsfrei gelebt hätten. Das macht das Ganze etwas komplexer in der Empfehlung.

Prof. Nestle: Das ist klar, es gibt leider immer mal wieder junge Patienten, die einen fiesen Tumor haben. Da denkt man: ‚Mensch, hätten wir den mal früher gefunden.‘ Aber in dem Screening Komplex steckt ja auch die Frage drin: wieviele Leute muss ich einer vielleicht unnötigen Behandlung und Diagnostik unterziehen, damit es dann hinterher bei einem was genützt hat. Also: ich habe jedenfalls meinen Mann auch zur PSA Abnahme geschickt.

Blue Ribbon: Vielleicht hängt es auch davon ab, wie jeder einzelne Mann mit so einer Botschaft umgehen kann. Breche ich in Panik aus, wenn mir jemand sagt: da ist etwas kleines oder kann ich damit umgehen und die Active Surveillance aushalten.

Prof. Nestle: Ja, und das zehrt schon bei manchen Patienten sehr an den Nerven. Man weiß das und denkt ‚Oh Gott‘. Und ich habe nicht nur einmal einen Patienten getroffen, der gesagt hat: ‚Wenn ich das alles vorher gewusst hätte, hätte ich mich nicht behandeln lassen.‘

Blue Ribbon: Es ist ja gut hier auch verschiedene Meinungen aufzuzeigen. Das ist ja auch Sinn unserer Arbeit, allumfänglich über das Thema aufzuklären und da gehören ja auch die kritischeren Stimmen zu. Noch eine letzte Frage: zum Beispiel bei Kardiologen hört man oft, dass auch bei privaten Treffen die Bekannten das Herz zu allem Möglichen ausschütten. Sprechen Männer aus Ihrem privaten Umfeld viel mit Ihnen über das Thema Prostatakrebs oder Männergesundheit?

Prof. Nestle: Nicht so oft. Aber das ist vielleicht etwas speziell bei mir, denn mein privates Umfeld ist an einem anderen Ort als meine Arbeit. Im Privatleben steht der Beruf daher bei mir eher im Hintergrund.

Wir danken Frau Prof. Nestle sehr für ihre Zeit und Mühe, sich unserem Thema mit Überzeugung zu widmen und unser Netzwerk zu fördern.

Quellen:

1. N Engl J Med 375;15 nejm.org October 13, 2016 <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1606220?listPDF=true>
2. N Engl J Med 375;15 nejm.org October 13, 2016 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606221>
3. Second Cancers in Patients With Locally Advanced Prostate Cancer Randomized to Lifelong Endocrine Treatment With or Without Radical Radiation Therapy: Long-Term Follow-up of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7 Trial, Aksnessaether BJ et al. Int J Radiat Biol Oncol Phys 2020 Mar 15;106(4):706-714