

Wärmetherapie (Hyperthermie) eine Behandlungsmöglichkeit bei Prostatakrebs

Wie bei allen bösartigen Erkrankungen gilt auch für das Prostatakarzinom die Früherkennung als sehr wichtig, da hier die Chancen auf Heilung durch eine geeignete Therapie am größten sind. Neben der operativen Entfernung der Prostata (Prostatektomie) und den verschiedenen Formen der Bestrahlung wird sogar in den S3 Leitlinien auf die Möglichkeit der abwartenden Beobachtung („Active Surveillance“) hingewiesen. Diese kontrollierte und regelmäßig ausgeführte Beobachtung kommt vor allem für Patienten mit einem langsam wachsendem Tumor (sogenanntes insignifikantes Prostatakarzinom) in Betracht. Dabei handelt es um ein Prostatakarzinom mit geringem Tumolvolumen und wenig aggressivem Wachstum. Die aktuellen zu dieser Thematik durchgeführten Studien zeigen, dass die Ergebnisse bei der abwartenden Beobachtung („Active Surveillance“) ähnlich gut sind wie nach invasiven Maßnahmen wie z.B. der operativen Entfernung der Prostata oder Bestrahlung.

Viele Männer bei denen ein Prostatakarzinom diagnostiziert wird, haben daher gute Chancen, nie eine aktive Therapie zu benötigen. Ziel unserer Bemühungen ist es deshalb, diesen Männern einen operativen Eingriff inkl. der Nebenwirkungen zu ersparen. Wie wir wissen, trifft dies für die Mehrzahl der Patienten mit Prostatakrebs zu, bei ihnen handelt es sich in der Tat meist um einen langsam wachsenden Tumor, der in den aller meisten Fällen ihr Leben nicht gefährdet. Da aber viele Männer nach der Diagnosestellung „Krebs“ mit der „abwartenden Beobachtung“ nicht gut leben können, haben wir schon vor Jahrzehnten nach einer nebenwirkungsarme Alternative gesucht und sie gefunden. Wir verfügen deshalb über gute und Jahrzehnte lange klinische Erfahrung mit der durch die Harnröhre geführten Wärmetherapie (transurethrale Hyperthermie). Diese kombinieren wir mit einer zeitlich begrenzten Hormontherapie.

Worum geht es bei der transurethralen Hyperthermie mit Radiofrequenzwellen und warum wird sie mit einer zeitlich begrenzten Hormontherapie kombiniert?

Hormontherapie allein bringt keinen Überlebensvorteil.

Die Hormontherapie ist beim Prostatakarzinom generell weit verbreitet. Eine jüngere Untersuchung des „Cancer Institute New Jersey“ (Yao L et al. *Jama* 2008; 300:173-181) stellt diese Behandlungsform jetzt aufgrund ihrer Erkenntnisse erheblich in Frage. In der genannten Untersuchung wurden insgesamt 19.271 Männern die primär eine Hormonbehandlung erhalten hatten, der gleichen Anzahl von Männern gegenübergestellt ohne Therapie und sich nur dem sog. „Active Surveillance“ unterzogen hatten. Das überraschende Ergebnis war, dass die Ergebnisse mit der Hormontherapie nicht besser waren als die ohne Therapie. Die Zehnjahres-Überlebensraten waren in beiden Gruppen identisch. Bei den untersuchten Patienten handelte es sich aber durchwegs um ältere Patienten über 70 Jahre mit noch auf die Prostata begrenztem Krebs (sog. T1- und T2-Karzinomen).

Die Autoren empfehlen daher Zurückhaltung mit einer längerfristigen Hormontherapie, auch weil sie mit enormen Gesundheitsrisiken verbunden ist wie z. B. erhöhter Knochenbrüchigkeit, Diabetes, Herzerkrankungen und Impotenz. Man müsse bedenken, so die Autoren, was man mit dieser Behandlungsform überhaupt erreichen will. „Vielleicht ist die Überlebenszeit nicht das einzig und allein anzustrebende Ziel, sondern auch die Lebensqualität.“ (L. Yao). Hinzu kommen bei dieser Therapie auch noch ökonomische Aspekte: In den USA wurden im Jahre 2008 allein 1,3 Milliarden US-Dollar für Hormonbehandlungen ausgegeben, die deutschen und europäischen Zahlen sind ähnlich hoch.

Das Prostatakarzinom gehört zusammen mit dem Bronchialkarzinom zu den häufigsten Krebsarten bei Männern. Das Durchschnittsalter bei der Erstdiagnose liegt bei über 70 Jahren. Im Frühstadium wird der Tumor meist nur zufällig entdeckt, da frühe Symptome fehlen. Dies hat sich seit Beginn der so genannten PSA-Ära etwa ab 1990 aber zu Gunsten einer früheren Diagnose verändert. Die empfohlene Therapie beim Prostatakarzinom hängt vom Krankheitsstadium und vom Allgemeinzustand des Patienten ab. Beim örtlich begrenzten, noch nicht metastasierten Prostatakarzinom ist deshalb in der Majorität der Fälle „Active Surveillance“ die richtige Empfehlung. Was die Überlebensrate insbesondere bei älteren Patienten mit einer begrenzten Lebenserwartung würde man ohnehin mit einer radikalen Prostatektomie, auch bei möglicher RO Resektion keine Lebensverlängerung erreichen. Man würde aber durch eine solche Maßnahme erreichen, dass die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt wird mit Inkontinenz und Impotenz.

Kaum Unterschiede in den Überlebenszeiten.

Eine sehr umfangreiche Umfrage unter Urologen und Strahlentherapeuten in den USA (Fowler, Jama 2000) hat gezeigt, dass über 90% der Urologen zur Radikaloperation und die überwiegende Mehrzahl der Radiologen zur Bestrahlung als Therapie raten. Daraus lässt sich schließen, dass es z.Zt keine „beste Therapie“ gibt und es für den Betroffenen eine schwierige Frage sein kann, für welche Therapieempfehlung er sich entscheiden soll. Da das Prostatakarzinom in Folge seines langsamen Wachstums nicht sofort eine Entscheidung erforderlich macht, sollte der Betroffene die Therapieform wählen, die ihm nach ausgiebiger Recherche die besten Aussichten auf geringe Nebenwirkungen und gute Lebensqualität verspricht.

In einer aktuellen Studie (Lou-Yao, Jama 2009; 302:1202-1209) hat sich gezeigt, dass die Ergebnisse des „Watchful Waiting“ beim Prostatakarzinom so gut sind, dass es fraglich ist, ob invasive Maßnahmen überhaupt noch eine Verbesserung bringen können. Es handelte es sich hierbei um die größte Studie seit Einführung der routinemäßigen PSA-Bestimmung.

80% der Patienten nach Radikaler Operation impotent

Bei einer Operation müssen auch die möglichen Folgen bedacht werden. So kann der Blasenschließmuskel leiden und der Patient inkontinent werden. Dies betrifft in der Regel ein Drittel bis ein Viertel aller Fälle (28%). Die schwerwiegendste Folge für manche operierte Patienten aber ist die Impotenz, die bei etwa 80% auftritt und nicht nur für jüngere Männer ein großes Problem darstellt.

Beim „Watchful Waiting“ treten Potenzprobleme dagegen nur in knapp der Hälfte auf. Leidet nach radikaler Prostatektomie jeder zweite Patient an Harninkontinenz (49%), so ist dies bei abwartendem Verhalten nur bei jedem fünften Mann (21%) der Fall (Steineck G et al. New England Journal of Medicine, 2002). Das Problem „Impotenz“ inform der erektilen Dysfunktion ist für die betroffenen Männer ein wesentlicher Faktor, der bei der Therapiewahl berücksichtigt werden sollte – und zwar auch deshalb, da ja ein wesentlicher Überlebensvorteil nach solch radikalen Therapiemaßnahmen nicht garantiert werden kann, so mindestens weisen es die Statistiken aus. Allerdings ist auch bei abwartendem Verhalten mit Problemen zu rechnen. Es kann im Laufe der langsamen Weiterentwicklung des Prostatakarzinoms durchaus zu Blasenentleerungsstörungen kommen, da der Krebs mit zunehmender Größe auf die Harnröhre drücken kann und sie dadurch eingengt wird. 44% der Patienten haben dadurch Probleme beim Wasserlassen.

Prostatektomie mit Strahlentherapie kombinieren?

Wenn man sich neuere Studien ansieht, muss einem klar sein, dass darin durch die breite Anwendung der PSA-Bestimmung mehr Tumoren im Frühstadium enthalten sind als in älteren Untersuchungen. In fortgeschrittenen Stadien (T3-Prostatakarzinom) hat die Operation kombiniert mit Strahlentherapie wie aus einer Ulmer Multicenter Studie hervorgeht bessere Überlebenszeiten. (Wiegel T et al. J. Clin. Oncol. 2009; 27, 18:2924-2930) Auch anderen Arbeiten (Th. van der Kwast et al Journal of Clinical Oncology, Vol 25, No 27 (September 20), 2007) bestätigen, dass tat-



sächlich nur die Patienten von einer zusätzlichen Strahlentherapie profitieren die ein fortgeschrittenes Stadium mit positiven Resektionsränder aufweisen.

Dank transurethraler Thermotherapie keine bleibenden Nebenwirkungen.

Die transurethrale Hyperthermie führt durch die hohen Temperaturen, die wir mit einem Computer gesteuerten Radiofrequenzgerät dem PCT 2010 der Fa. Oncotherm in der gesamten Prostata erreichen zu einem massiven Tumorzerfall. Die Technik dieses Gerätes basiert auf der Erzeugung von Kurzwellen und einem elektromagnetischen Felds, wobei für die Tumorzellzerstörung sowohl die Wärme als auch das elektrische Feld verantwortlich sind (Abb.2 u. 3) Die früher in der Urologie häufig verwendeten Mikrowellengeräte sind für die Tumorbehandlung ungeeignet, da sie wegen zu geringer Eindringtiefe und anderer ungelöster technischer Probleme nicht in der Lage waren die Prostata gleichmäßig zu erwärmen, außerdem waren sie mit zu vielen Komplikationen behaftet. Durch die Radiofrequenz-Hyperthermie auch Oncothermie genannt, so wie wir sie verwenden, wird besonders das Krebsgewebe erhitzt und zum Absterben gebracht und eine sog. Apoptose (programmierter Selbstmord) der Krebszellen induziert.

Ganz wichtig ist, dass bei diesem Verfahren auch „Heatshockproteine“ in den Krebszellen produziert werden. Heatshockproteine sind spezielle Eiweiße, die immer dann auftreten, wenn Zellen unter Stress geraten oder altern. Diese so beladenen Zellen werden besonders vom Immunsystem erkannt, vernichtet und aussortiert. Durch die Wärmetherapie erzeugen wir diese Heatshockproteine besonders in den Krebszellen, die dann nicht nur den Hitzetod sterben, sondern vermehrt auch von körpereigenen Immunsystem erkannt, angegriffen und vernichtet werden, d.h. diese Form der Wärmetherapie zerstört nicht nur den Tumor in der Prostata, sondern fördert auch noch eine spezifische Immunreaktion.

Das ist natürlich ein fundamentaler Unterschied zu den konventionellen Therapieansätzen. Bei der Operation wird der Tumor aus dem Körper entfernt und damit auch wichtige Informationen für das Immunsystem, außerdem wird durch sie ein großes Trauma provoziert mit Entzündung und Freisetzung von Wachstumshormonen, die Krebszellen zum wachsen anregen können. Bei der durch die Harnröhre geführten Wärmetherapie stirbt der Tumor innerhalb des Organs, das umgebende gesunde Gewebe wird nicht geschädigt, es bleibt voll funktionsfähig. Das körper-

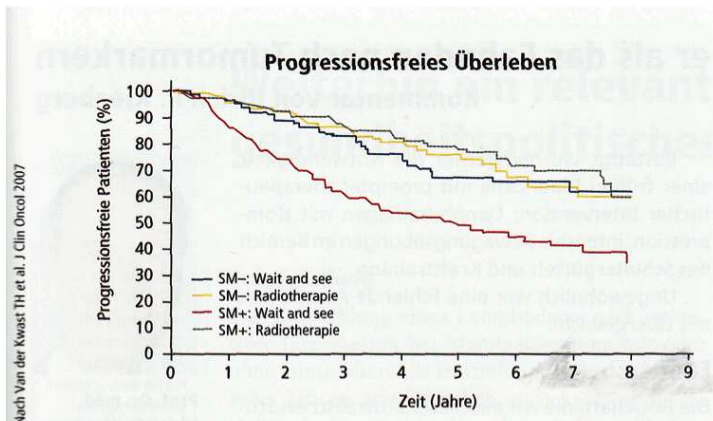


Abbildung 1. Biochemisch progressionsfreies Überleben in Abhängigkeit von Resektionsstatus und Behandlung (SM- = Absetzungsrand negativ; SM+ = Absetzungsrand positiv).

Alternative: Transurethrale Thermotherapie mit zeitlich limitierter kompletter Androgenblockade.

Angesichts der Problematik, dass trotz erwartungsgemäß langer klinischer Verläufe das Prostatakarzinom in manchen Fällen spontan proliferiert und metastasiert, kann mit „Watchful Waiting“ auch sehr schnell der Zeitpunkt einer notwendigen Behandlung verpasst werden. Das wissen viele Patienten und wird auch meist noch von operativ tätigen Kollegen verstärkt. Deshalb sind diese Männer auf der Suche nach Alternativen. Eine nebenwirkungsarme Alternative kann bzw. ist in dieser Situation die transurethrale Hyperthermie (eine durch die Harnröhre geführte Wärmetherapie), besonders dann, wenn sie mit einer zeitlich begrenzten Hormontherapie kombiniert wird. Das Prostatakarzinom erweist sich als äußerst Wärme empfindlich. Mit zwei Behandlungen über drei Stunden und einer durchschnittlichen Temperatur zwischen 48 und 52 °C in der Prostata lässt sich der größte Teil des in der Prostata befindliche Krebs abtöten. Um lokale Tumorfreiheit zu erhalten und eventuell noch verbliebene Tumorzellen, daran zu hindern weiter zu wachsen, haben wir diese Methode mit einer 6-9 Monate dauernden Hormontherapie kombiniert.

eigene Immunsystem kann den Tumor erkennen und entsprechend spezifisch reagieren. Die sonst üblichen Nebenwirkungen der Operation oder Strahlentherapie treten bei der Hyperthermie nicht auf. Schon allein aus diesen genannten Gründen ist die Hyperthermie eine echte Alternative zum „Watchful Waiting“. Mit anderen Worten: es ist für einen geeigneten Patienten immer noch besser, eine effektive, nebenwirkungsarme Methode durchführen zu lassen, als abzuwarten, ob der Tumor wächst - selbst wenn für dieses Verfahren Studien mit größeren Fallzahlen noch ausstehen.

Die Gesamtsituation für den Patienten verbessert sich hierdurch, zumal nach Hyperthermie Potenzprobleme und Harninkontinenz nicht auftreten. Vor dem Hintergrund, dass bislang keine der konventionellen Therapien einen signifikanten Überlebensvorteil für Prostatakrebspatienten bieten, kann man Patienten nur schwer ein spezielles Therapieverfahren mit irreversiblen Schäden aufdrängen. Der Mann sollte vielmehr mitentscheiden, zu was er sich - vor dem Hintergrund einer eventuell sehr einschneidenden Beeinträchtigung der Lebensqualität entschließen möchte.

Wir kombinieren die an sich schon sehr effektive transurethrale Wärmetherapie mit einer zeitlich begrenzten Hormontherapie. Warum? Weil sich gezeigt hat, dass bei den meisten Patienten eine transrektale Mehrfachbiopsie vorgenommen wurde, hierdurch kommt es nicht nur dazu, dass bösartige Zellen ins System abgeschwemmt werden und sich in Lymphknoten oder im Knochenmark festsetzen, sondern aufgrund der Biopsieverletzungen in der Prostata kommt es lokal zur einer Entzündung und einem anschließenden Heilungsvorgang, dabei werden viele Mediatoren freigesetzt wie z.B. Wachstumshormonen (z.B. EGF).

Die Verletzungen müssen ja auch in der Prostata wieder abheilen und hierzu werden Wachstumshormone benötigt. Aber es sind gerade diese Wachstumshormone, die einen an sich wenig bösartigen Tumor zum Wachsen bringen können und so einer generellen Aktivierung Vorschub leisten. Wir bieten deshalb unseren Patienten auch heute schon eine Verletzungsfreie Diagnostik des Prostatakarzinoms an d.h. wir verzichten gegebenenfalls auf die Biopsie und ersetzen sie durch molekulargenetische Tests und geeignet bildgebende Verfahren.

Man kann auf die traumatisierende Biopsie auch deshalb verzichten, da selbst bei positiver Diagnose gegebenenfalls nur ein „Watchful Waiting“ empfohlen würde. Warum dann also das Risiko der Tumorzellverschleppung oder Tumorumaktivierung oder auch eine lokale Infektion riskieren, wenn sich therapeutisch keine Konsequenzen ergeben?

Die Hormontherapie setzen wir kurz vor und dann bis sechs Monate nach der Wärmebehandlung ein. Was soll sie bewirken? Durch die Hormontherapie werden die noch im Körper verbliebenen Krebszellen am Wachsen gehindert und es bleibt genügend Zeit, dass der nicht zu unterschätzende, durch die Methode in Gang gesetzte immunologische Effekt wirksam werden kann. Im Klartext mit dieser Methode zerstören wir nicht nur den Tumor in der Prostata, sondern leiten auch eine aktiv spezifische Immunreaktion ein.

Durch die zeitlich begrenzte Hormontherapie erreichen wir eine Wachstumshemmung von Krebszellen auch außerhalb der Prostata. Diese Therapie wird sehr gut vertragen, sie verlangt keine Hospitalisierung, da sie ambulant durchgeführt wird, sie ist komplikations- und schmerzarm.

Im Jahre 1998 haben wir nach diesem Schema (2 malige durch die Harnröhre geführte Wärmetherapie über drei Stunden unter 6 monatigem Schutz mit einer speziellen Hormontherapie) 123 Patienten behandelt und über 10 Jahre beobachtet. Die Patienten hatten bei Eintritt in die Studie ein mittleres Alter von 71 Jahren.

Bei allen Patienten war das Prostatakarzinom bioptisch gesichert und durch Umgebungsuntersuchungen eine Metastasierung ausgeschlossen. 6 Monate nach Therapiebeginn waren alle Patienten in einer vollständigen Remission, bei allen hatte sich der PSA Werte normalisiert, bei 85 % der Patienten blieb dieses gute Therapieergebnis über den gesamten Beobachtungszeitraum von 10 Jahren erhalten, bei 15 % kann es früher oder später zu einem PSA Rezidiv, so dass die Therapie wiederholt werden musste.

Während des Beobachtungszeitraum starben 16 Patienten an anderen Krankheiten, nicht aber am Prostatakarzinom. Zwei Patienten wurden mit einer TURP operiert wegen Probleme beim Wasserlassen. Im entfernten Prostatagewebe fanden sich keine Tumorzellen, obwohl mehr als 5 bzw. 7 Jahre vorher ein Prostatakarzinom bioptisch gesichert war.



Vergleichstudie mit gängigen Methoden geplant.

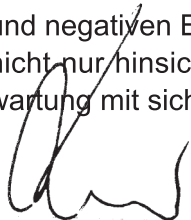
Zusammenfassend kann also gesagt werden, auch wenn die Leitlinien etwas anderes suggerieren wollen, es gibt z.Zt keine beste Therapie für das lokal begrenzte Prostatakarzinom. Man hat auch deshalb Abstand genommen jedes Prostatakarzinom gleich zu operieren oder zu bestrahlen, weil diese invasiven Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen und einer merklichen Lebensqualitätsminderung verbunden sind. Alternativ schlägt man daher das „Active Surveillance“ vor.

Angesichts dieser Problematik, dass trotz erwartungsgemäß langer klinischer Verläufe das Prostatakarzinom in manchen Fällen auch mal spontan proliferiert und metastasiert, kann mit „Watchful Waiting“ sehr schnell der Zeitpunkt einer geeigneten Therapie verpasst werden. Das wissen viele Patienten und sind deshalb auf der Suche nach anderen Behandlungsmöglichkeiten. Eine nebenwirkungsarme Alternative könnte die Wärmetherapie mit einer zeitlich begrenzten Hormontherapie sein.

Die von uns mit diesem Verfahren erreichten 10-jährigen Therapieergebnisse zeigen mit 85% Rezidivfreiheit und nur 15 % PSA Rezidiven vergleichbar gute Resultate auf. Das Prostatakarzinom erweist sich als äußerst Wärme empfindlich. Um eine lokale Tumorfreiheit zu erreichen sind nur zwei Therapien a drei Stunden notwendig. Die Methode löst zu dem interessant spezifische Immunreaktionen aus.

Es ist geplant, die Wärmetherapie mit der begrenzten Hormontherapie in einer kontrollierten, prospektiven Studie den anderen gängigen Behandlungsformen gegenüberzustellen, um letztendlich Aufschluss über umfassende Langzeitergebnisse zu bekommen.

Wenn „Watchful Waiting“ mit seinen bekannten Risiken erlaubt ist, sollte auch die Wärmetherapie mit zeitlich begrenzter Hormontherapie ihren Platz finden und bald zu den Standardtherapien gehören, da bei ihr keine wesentlichen und dauerhaft unerwünschten und negativen Effekte auftreten und sie viele Vorteile nicht nur hinsichtlich Lebensqualität und Lebenserwartung mit sich bringt.



Dr. med. Friedrich R. Douwes
Ärztlicher Direktor der Klinik St. Georg