

Schlaglicht: Radio-Onkologie

Ultra-hypofraktionierte stereotaktische Strahlentherapie beim Prostatakarzinom

Die hochpräzise stereotaktische Bestrahlung mit hohen Einzeldosen erlaubt eine Behandlung des Prostatakarzinoms über wenige Tage. Randomisierte Studien belegen exzellente Heilungsraten bei geringen Nebenwirkungen und sichern diese Methode als Standardoption.

PD. Dr. med. Mohamed Shelan^a, Prof. Dr. med. Frank Zimmermann^b, Prof. Dr. med. Matthias Guckenberger^c, Prof. Dr. med. Daniel M. Aebbersold^a

^a Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern; ^b Universitätsklinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Basel, Basel;

^c Klinik für Radio-Onkologie, Universitätsspital Zürich, Universität Zürich, Zürich

Hintergrund

Radikale Prostatektomie (RP) und Strahlentherapie (RT) sind die beiden etablierten kurativen Therapieoptionen bei therapiebedürftigen Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom (PC). Beide Ansätze bieten vergleichbare Heilungschancen, indem sie die Inzidenz von Metastasen im Vergleich zur aktiven Überwachung um die Hälfte reduzieren und eine ausgezeichnete lokale Kontrolle erreichen [1]. Sie bringen aufgrund ihrer unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile und zeitlichen Abläufe jeweils spezifische Vor- und Nachteile mit. Die patientenberichteten Ergebnisse zwölf Jahre nach der Behandlung eines lokalisierten PC aus der prominenten, randomisierten PROTECT-Studie, die die RT mit der RP verglichen hatte, wurden veröffentlicht. Die Patienten im RT-Arm wiesen niedrigere Raten an Harninkontinenz (3–8%) auf und einen höheren Anteil an Patienten mit zufriedenstellender Erektion (27%). Umgekehrt zeigten die Patienten im RP-Arm eine höhere Inzidenz bei der Harninkontinenz (18–24%) und nur 18% von ihnen hatten eine zufriedenstellende Erektion [2]. Chronische Nebenwirkungen (NW) am Enddarm waren

aufgrund moderner Bestrahlungstechniken nur noch selten zu beobachten, rektale NW vom Grad 2 oder höher traten absolut etwa um 7% häufiger nach RT als nach RP auf, höhergradige NW waren sehr selten (<1%) und die Angaben zur Lebensqualität sind ausgezeichnet.

In diesem Artikel möchten wir, im Namen der Schweizerischen Gesellschaft für Radio-Onkologie, die neuesten Entwicklungen im Bereich der RT beleuchten. Im Anschluss daran werfen wir Fragen zur Wirksamkeit der vermehrt angewandten fokalen Therapien (FT) auf.

Effiziente Lösungen: verkürzte RT-Schemata

Ein Nachteil der früheren, konventionell fraktionierten externen RT (Einzeldosis von ca. 2 Gray [Gy]; Gesamtdosis bis ca. 80 Gy) besteht in der grossen Anzahl von Bestrahlungssitzungen, die für eine kurative RT erforderlich sind, was bis zu zwei Monate dauert. Um diesem Zeitaufwand entgegenzuwirken, wurden seit Anfang der 2000er-Jahre verkürzte Therapieschemata mit leicht erhöhten Einzeldosen untersucht. Die Ergebnisse multipler rando-

misierter Studien haben gezeigt, dass diese moderat hypofraktionierten Regimes mit Einzeldosen von 2,5–3 Gy über vier Wochen in Bezug auf die biochemische Kontrolle und die Verträglichkeit den Standardschemata nicht unterlegen sind [3–5].

Die bildgeführte stereotaktische Körperbestrahlung («stereotactic body radiotherapy» [SBRT]) stellt eine modernere Behandlungsoption dar, die dank präziser Positionierungstechnologien eine erhöhte Einzeldosis pro Sitzung ermöglicht, was als Ultra-Hypofraktionierung bekannt ist. Laut Leitlinien der führenden europäischen und amerikanischen onkologischen Gesellschaften («European Society for Radiotherapy and Oncology» [ESTRO], «American Society for Radiation Oncology» [ASTRO] und «American Society of Clinical Oncology» [ASCO]) wird eine ultra-hypofraktionierte RT als Bestrahlung mit 5,0 Gy pro Tag oder mehr definiert [6].

Wirksamkeit der Prostata-SBRT

Neben zahlreichen retrospektiven und prospektiven Serien wurden zwei randomisierte Studien veröffentlicht. Im Rahmen der HYPO-RT-PC-Studie wurden Männer mit PC im

intermediären und hohen Risikostadium randomisiert, um entweder 42,7 Gy in sieben Fraktionen an drei Tagen pro Woche oder eine konventionell fraktionierte RT (78 Gy in 39 Fraktionen an fünf Tagen pro Woche) zu erhalten. Nach einer 5-jährigen Nachbeobachtung war das krankheitsfreie Überleben in beiden Gruppen mit 84% identisch [7]. Akute NW traten im Arm mit der konventionellen Fraktionierung etwas weniger häufig auf als im SBRT-Arm, während die späte Toxizität in beiden Behandlungsgruppen ähnlich war [7]. Es zeigte sich in einer Folgepublikation zur langfristigen Lebensqualität, dass die SBRT bis zu sechs Jahre nach Behandlungsende ebenso gut vertragen wurde [8].

Im Jahr 2019 wurden die Ergebnisse des neuesten randomisierten PACE-B-Trials veröffentlicht, in dem die Toxizität der SBRT bei PC untersucht worden war. In dieser Studie hatten Männer mit PC im niedrigen oder intermediären Risikostadium (nur Gleason 7a) entweder eine traditionelle RT (39 oder 20 Fraktionen) oder eine ultra-hypofraktionierte SBRT (36,25 Gy in fünf Fraktionen über 1–2 Wochen) erhalten. Im Jahr 2022 wurden die 2-Jahres-Toxizitätsdaten in «Lancet Oncology» publiziert und waren vergleichbar für SBRT mit fünf Fraktionen und konventionelle Bestrahlungsschemata. Die Prostata-SBRT wurde als sicher angesehen und wies niedrige NW-Raten auf [9]. Diese Daten sind erheblich günstiger als die Ergebnisse der oben zitierten PROTECT-Studie.

SBRT vs. RP:

Gibt es vergleichende Daten?

Die PACE-A-Studie lieferte erstmalig Daten aus einem randomisierten Studiendesign zum direkten Vergleich der Verträglichkeit einer SBRT (36,25 Gy in fünf Fraktionen über 1–2 Wochen) mit einer RP beim lokalisierten PC. Die Ergebnisse sind bisher lediglich in Abstract-Form publiziert worden, die Vollpublikation ist abzuwarten. Im Vergleich zur RP zeigten Patienten, die mittels SBRT behandelt worden waren, eine bessere Harnkontinenz (4,5% vs. 46,9% $p < 0,001$; definiert als Notwendigkeit mindestens einer Vorlage pro Tag) und weniger Beeinträchtigungen der sexuellen Funktion gemäss «Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) Score» ($p < 0,001$). Die gastrointestinale Toxizität war gering, jedoch berichteten SBRT-Patienten nach zwei Jahren von leicht erhöhter Beeinträchtigung im Darmbereich. Diese Ergebnisse tragen dazu bei, ein umfassenderes Verständnis der Behandlungsoptionen für lokalisierte PC zu entwickeln und ermöglichen es den Patienten, informierte Entscheidungen zu treffen [10].

Fokale Therapie «under the microscope»

Während RP und RT die etablierten Standardbehandlungen für lokal begrenzte PC darstellen, findet in der klinischen Praxis zunehmend die Anwendung zahlreicher experimenteller FT zur partiellen Behandlung der Prostata statt. Die einschlägigen internationalen Leitlinien empfehlen allerdings eine Anwendung nur im Rahmen sorgfältig konzipierter prospektiver Studien oder bei expliziter Ablehnung der Standardtherapien durch den Patienten [11].

Zahlreiche Publikationen betonen die hohen Rückfallraten nach einer FT [12–14], sodass die alleinige FT aktuell nicht als kurative Standardtherapie angesehen werden kann. Dies gilt unabhängig davon, welche FT angewendet wird (hochintensiver fokussierter Ultraschall [HIFU], Kryotherapie, «Nanoknife» sowie fokale Brachytherapie). Es fehlt zudem an Evidenz der Stufe 1, um ihre Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zu einer etablierten Standardtherapie zu bestätigen. Zudem konnte bislang kein nachgewiesener Vorteil gegenüber der aktiven Überwachung erbracht werden [15]. Ferner ist zu berücksichtigen, dass bei einer sehr häufig notwendigen Salvage-Behandlung nach FT möglicherweise eine deutlich erhöhte Toxizität auftreten kann. Zusammenfassend können FT aktuell nicht als Standardverfahren beurteilt werden.

Fazit/Ausblick

Höchste Evidenz stützt die Anwendung der SBRT bei lokalisiertem PC als Alternative zur moderat hypofraktionierten RT wie auch zur RP. Verschiedene Studien verzeichnen hohe Raten an biochemischer Kontrolle sowie geringe Spättoxizitätsraten. Diese Daten weisen den Weg zu einem signifikanten Paradigmenwechsel in der Behandlung des PC und zur Möglichkeit der kurativen Therapie mittels ambulanter, nicht invasiver Therapie, mit minimiertem Aufwand für unsere Patienten.

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Daniel M. Aebersold
Universitätsklinik für Radio-Onkologie
Inselspital, Universitätsspital Bern
Freiburgstrasse 10
CH-3010 Bern
Daniel.Aebersold[at]insel.ch

Conflict of Interest Statement

Die Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

Literatur

- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, et al. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(17):1547–58.
- Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J M*. 2016;375(15):1425–37.

- Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2325–32.
- Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1047–60.
- Catton CN, Lukka H, Gu CS, Martin JM, Supiot S, Chung PWM, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(17):1884–90.
- Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: executive summary of an ASTRO, ASCO and AUA evidence-based guideline. *J Urol*. 2019;201(3):528–34.
- Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10196):385–95.
- Fransson P, Nilsson P, Gunnlaugsson A, Beckman L, Tavelin B, Norman D, et al. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer (HYPO-RT-PC): patient-reported quality-of-life outcomes of a randomised, controlled, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(2):235–45.
- Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Chu W, Loblaw A, Ford D, et al. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(10):1308–20.
- Van As NJ, Tree A, Ostler PJ, van der Voet H, Ford D, Tolan S, et al. PACE-A: An international phase 3 randomised controlled trial (RCT) comparing stereotactic body radiotherapy (SBRT) to surgery for localised prostate cancer (LPCa) – primary endpoint analysis. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl 6):abstract298.
- European Association of Urology (EAU) [Internet]. Arnhem (NL): EAU [Abruf am 20.8.2023]. Publications and Appendices of the Prostate Cancer guideline – Uroweb. Verfügbar unter: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/publications-appendices>
- Bakavicius A, Marra G, Macek P, Robertson C, Abreu AL, George AK, et al. Available evidence on HIFU for focal treatment of prostate cancer: a systematic review. *Int Braz J Urol*. 2022;48(2):263–74.
- Duwe G, Boehm K, Haack M, Sparwasser P, Brandt MP, Mager R, et al. Single-center, prospective phase 2 trial of high-intensity focused ultrasound (HIFU) in patients with unilateral localized prostate cancer: good functional results but oncologically not as safe as expected. *World J Urol*. 2023;41(5):1293–9.
- Bates AS, Ayers J, Kostakopoulos N, Lumsden T, Schoots IG, Willemse PM, et al. A systematic review of focal ablative therapy for clinically localised prostate cancer in comparison with standard management options: limitations of the available evidence and recommendations for clinical practice and further research. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(3):405–23.
- Valerio M, Cerantola Y, Eggner SE, Lepor H, Polascik TJ, Villers A, Emberton M. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol*. 2017;71(1):17–34.



PD Dr. med. Mohamed Shelan
Universitätsklinik für Radio-Onkologie,
Inselspital, Universitätsspital Bern, Bern