

Aktuelle PCa-Therapie aus urologischer, strahlentherapeutischer und onkologischer Sicht

Zusammenfassung von Vorträgen von Prof. Wolfgang Hörtl, Doz. Annemarie Schratter-Sehn und Doz. Maria De Santis, erstellt von Dr. Claudia Uhlir

Active Surveillance beim lokoregionären Prostatakarzinom kritisch betrachtet

C. Uhlir

Für die Therapie des lokoregionären Prostatakarzinoms bieten sich heute grundsätzlich neben radikaler Prostatektomie, externer Strahlentherapie und Brachytherapie die konservativen Strategien des „Watchful Waiting“ und der „Active Surveillance“ an.

In der Praxis beginnt die Problematik des Managements des Prostatakarzinoms bereits bei der Beratung von Männern über den Nutzen einer PSA-Bestimmung und der entsprechenden Entscheidung dafür. Wünscht ein Mann eine PSA-Bestimmung, dann muss ihm die Konsequenz eines erhöhten PSA-Wertes klar sein, denn ohne die Bereitschaft, auf den erhöhten PSA-Wert zu reagieren, ist eine PSA-Bestimmung wertlos.

Medizinische Kriterien für eine Therapie des lokoregionären Prostatakarzinoms sind Lebensalter, Lebenserwartung, Komorbiditäten und die Erwartungen des Mannes hinsichtlich der Sexualfunktion. Bei der Entscheidungsfindung für oder gegen eine lokoregionäre Therapie muss jede subjektive Beeinflussung im Aufklärungsgespräch vermieden werden. Es gilt, die Optionen unabhängig von den persönlichen Präferenzen neutral darzustellen. Das Therapiekonzept soll für den Patienten Vorteile bringen, sicher und für ihn akzeptabel sein.

■ Unscharfe Definition des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms

Während im Rahmen von Watchful Waiting erst beim Auftreten von Symptomen oder bei Progression mit einer Therapie begonnen wird, zielt Active Surveillance darauf ab, den optimalen Zeitpunkt für die kurative Therapie zu finden und eine Übertherapie zu vermeiden. Active Surveillance ist ausschließlich Patienten mit Niedrigrisiko-Prostatakarzinom vorbehalten. Erschwert wird die Entscheidung in der Praxis durch die Tatsache, dass eine einheitliche Definition des Risikoprofils des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms fehlt.

Neben den Kriterien nach D'Amico [1] für das Low-Risk-Prostatakarzinom kommen die NCCN-Kriterien [2] für das Very-Low-Risk-Prostatakarzinom und die EAU-Kriterien 2014 am häufigsten zur Anwendung (Tab. 1). Die NCCN-Kriterien enthalten den problematischen Parameter „PSA-Density“, denn das Ergebnis der Ultraschall-Volumetrie ist nicht

nur sehr stark untersucherabhängig, die verschiedenen Berechnungsmethoden bringen darüber hinaus auch unterschiedliche Ergebnisse. Hinzu kommt, dass der ebenfalls in den NCCN-Kriterien enthaltene Parameter des Karzinomanteils pro Stanze sehr stark durch die Qualität des Einbettungsverfahrens der Stanzzyylinder beeinflusst wird. Einen Kompromiss stellen die Kriterien der EAU-Guidelines 2014 [3] dar, die für die Klassifikation des Low-Risk-Prostatakarzinoms ≤ 2 positive Stenzen mit ≤ 50 % Karzinomanteil pro Stanzzyylinder fordern und auf das Kriterium der PSA-Density verzichten.

Die unterschiedlichen Definitionen machen eine sichere Diagnose eines Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms sehr schwierig.

■ Unklarer Zeitpunkt für Rebiopsie und Therapie des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms

Auch über den optimalen Zeitpunkt für Rebiopsie und Therapie des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms herrscht kein Konsens. Viele Autoren empfehlen eine „frühzeitige Rebiopsie“. Studien zeigen, dass eine zweite Biopsie 3 Monate nach der Erstbiopsie bereits bei 27 % der Patienten zu einem Gleason-Upgrade führte [4] und die Schwankungsbreite der Patienten mit Gleason-Upgrade bei Rebiopsie nach 2 Jahren mit 19–53 % sehr groß ist [5].

Ein Upgrading anhand einer Frühbiopsie spricht für die Entnahme zu weniger Stenzen bei der Erstbiopsie („Undersampling“), ein Upgrading bei der Rebiopsie nach 2 Jahren hinge-

Tabelle 1: Risikoprofile des Niedrigrisiko-Prostatakarzinoms.

Low-Risk-Prostatakarzinom nach D'Amico 1998 [1]	Very-Low-Risk-Prostatakarzinom nach NCCN 2014 [2]	Low-Risk-Prostatakarzinom nach EAU 2014 [3]
– PSA ≤ 10 ng/ml – Kein Gleason-Grad-4- oder -5-Muster – Klinisches Stadium $\leq$ cT2a	– T1c (PP wegen erhöhtem PSA) – Gleason ≤ 6 – PSA < 10 ng/ml – PSA-Density $\leq 0,15$ ng/ml/g – < 3 Stenzen mit < 50 % Karzinomanteil pro Stanze	– cT1–2 – PSA < 10 – Gleason ≤ 6 (mind. 10 Stenzen) – ≤ 2 positive Stenzen mit ≤ 50 % Karzinomanteil pro Stanzzyylinder

Abbildung siehe Printversion

Abbildung 1: Wahrscheinlichkeit für ein Upgrading unter Active Surveillance. Translated reprint from [7] © 2010, with permission from Elsevier.

gen eher für einen Progress. Der Zeitpunkt für die Biopsie zur Identifikation eines Niedrigrisikokarzinoms sollte dazwischen gewählt werden, ist aber nicht definiert.

Die aktuellen Daten zur Active Surveillance aus der Toronto-Studie mit einer allerdings noch zu kurzen medianen Nachbeobachtungszeit von nur 6,4 Jahren lassen darauf schließen, dass ein diagnostiziertes Niedrigrisiko-Prostatakarzinom erst nach 5–10 Jahren behandlungsbedürftig wird [6].

■ Risiken der Active Surveillance

Active Surveillance bringt verschiedene Risiken mit sich. Eine Schwachstelle ist die Undergrading-Rate von 40–45 % in der Erstbiopsie im Vergleich zum Gleason-Score bei radikaler Prostatektomie. Allerdings ist daraus keine Konsequenz im Hinblick auf Progression und Überleben abzuleiten, da schlüssige Daten zum Einfluss von Undergrading auf Krankheitsverlauf und Überleben fehlen. Hinzu kommt eine Drop-out-Rate der Patienten unter Active Surveillance von einem Drittel innerhalb von 5 Jahren. Hauptgründe hierfür sind PSA-Progression, Gleason-Progress, Angst und auch der Wunsch nach Tumorfreiheit.

In Abbildung 1 ist die Wahrscheinlichkeit für ein Upgrading unter Active Surveillance im Zeitverlauf dargestellt. Nach 6 Jahren liegt die Wahrscheinlichkeit für ein ungünstiges Biopsieergebnis bei > 50 % [7].

Tabelle 2: Aktuelle Ergebnisse der Toronto-Studie zu Active Surveillance bei Prostatakarzinom. Nach [6].

- 993 Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko
- Medianer Follow-up: 6,4 Jahre
- 819 Überlebende
- 149 Todesfälle insgesamt (15 %)
- 15 Todesfälle aufgrund von Prostatakarzinom (1,5 %)
- 13 Patienten mit M1-Karzinomen (1,3 %), alle am Leben
- Unbehandelt waren:
 - Nach 5 Jahren 75,7%
 - Nach 1 Jahr 63,5%
 - Nach 15 Jahren 55%
- Verhältnis von Prostatakarzinom-unabhängiger Mortalität zu Prostatakarzinom-Mortalität: 9,2:1

Zur Active Surveillance läuft eine Vielzahl von Studien, darunter START (Standard Treatment Against Restricted Treatment), PRIAS (Prostate Cancer Research International: Active Surveillance), ProtecT (Prostate Testing for Cancer and Treatment), PASS (Prostate Cancer Active Surveillance Study) und HAROW (Hormontherapie, Active Surveillance, Radiotherapie, Operation, Watchful Waiting). Ergebnisse sind erst in > 10 Jahren zu erwarten.

■ Parameter zur Indikationsstellung für eine Therapie

Die Indikation zur Therapie unter Active Surveillance wird derzeit anhand von PSA, PSA-Kinetik und Rebiopsie gestellt. Die Validität dieser Parameter ist beschränkt, PSA-Kinetik und Rebiopsie haben die größte Aussagekraft.

Unbestritten werden aktuell zu viele Männer mit lokal begrenztem Prostatakarzinom aggressiv behandelt. Ein Grund dafür ist das Fehlen valider Parameter für die Identifikation von Patienten, die von einer Therapie profitieren.

Active Surveillance scheint dennoch nicht der ideale Ausweg zu sein, denn der Toronto-Studie zufolge

- kommt es bei 40–50 % der Patienten unter Active Surveillance zu einem Upgrading im T-Stadium und/oder im Gleason-Score,
- entwickeln 20–35 % der Patienten einen Progress und
- erhalten ca. 50 % der Männer im Verlauf der Active Surveillance eine zusätzliche Therapie [6].

Eine korrekte Selektion ist schwierig, da die Risikofaktoren zu wenig sensitiv sind. Bessere prognostische Marker sind unbedingt erforderlich. Daran wird international intensiv geforscht. Aber auch das Zeitintervall und der Zeitpunkt der Rebiopsien sind strittig.

Die aktuellen Daten aus der Toronto-Studie ergeben, dass das Risiko von Patienten, unter Active Surveillance an einem Prostatakarzinom zu versterben, versus Tod aus anderen Gründen bei 1:9,2 liegt (Tab. 2) [6].

■ Ungelöste Probleme

Die Probleme im Management des lokoregionären Prostatakarzinoms sind vielgestaltig:

- Die Propagierung der Früherkennungsuntersuchungen des Prostatakarzinoms anhand der PSA-Bestimmung führte in

Tabelle 3: Active Surveillance gemäß NCCN 2012. Nach [2].

- PSA-Bestimmung alle 3–6 Monate
- Digitale rektale Untersuchung (DRU) alle 6–12 Monate
- Rebiopsie:
 - Nach 6 Monaten (wenn < 10 Stenzen in der Erstbiopsie)
 - Nach 18 Monaten (wenn > 10 Stenzen in der Erstbiopsie)
 - Danach jährlich
 - Bei PSA-Anstieg oder suspekter DRU
- Rebiopsie nicht indiziert bei Männern > 75 Jahre oder bei Lebenserwartung < 10 Jahre

den vergangenen Jahrzehnten zu einem deutlichen Anstieg der Detektionsrate von Niedrigrisikotumoren. Dadurch stellt sich in der Praxis weit häufiger als früher die Frage nach dem weiteren Vorgehen bei Patienten mit Low-Risk-Prostatakarzinom.

- Die Kriterien für das Low-Risk-Prostatakarzinom sind mit einer Fehlerrate behaftet und weder standardisiert noch validiert.
- Nachsorge- und Rebiopsieintervalle sind willkürlich gewählt und nicht evidenzbasiert, so auch in den Empfehlungen der NCCN 2012 (Tab. 3) [2]. Außer Streit steht die Indikation zur Rebiopsie bei PSA-Anstieg oder bei suspektem Befund einer digitalen rektalen Untersuchung. Die Rebiopsie ist auch nicht indiziert bei Männern > 75 Jahren oder mit einer Lebenserwartung < 10 Jahren. Bei dieser Empfehlung stellt sich allerdings die Frage nach der Indikation für eine Primärbioptie in dieser Gruppe von Männern.
- Bereits 2006 stellten die Autoren Klotz et al. fest, dass sich unter den operierten Patienten mit vermeintlich geringem Risiko eine große Zahl von Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung fand (58 % der Patienten mit pT3a, b; 8 % N+) [8].

■ Fazit

Aktuell belegt die Evidenz den Nutzen von Active Surveillance als Strategie beim lokoregionären Prostatakarzinom nicht ausreichend. Kritisch betrachtet handelt es sich bei die-

sem Regime immer noch um einen experimentellen Zugang [9].

Literatur:

1. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. JAMA 1998; 280: 969–74.
2. NCCN Guideline „Prostate Cancer“, Version 2.2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf [gesehen: 02/2015].
3. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. European Association of Urology, 2014. <http://www.uroweb.org/guidelines/online-guidelines/> [gesehen: 02/2015].
4. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE, et al. Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. J Clin Oncol 2011; 29: 2795–800.
5. Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, et al. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. J Urol 2008; 180: 1964–7; discussion 1967–8.
6. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. J Clin Oncol 2015; 33: 272–7.
7. Tseng KS, Landis P, Epstein JI, et al. Risk stratification of men choosing surveillance for low risk prostate cancer. J Urol 2010; 183: 1779–85.
8. Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. Urol Oncol 2006; 24: 46–50.
9. Dahabreh IJ, Chung M, Balk EM, et al. Active surveillance in men with localized prostate cancer: a systematic review. Ann Intern Med 2012; 156: 582–90.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Höltl
Facharzt für Urologie (FEBU)
A-1190 Wien, Obkirchgasse 43/8
E-Mail: wolfgang.hoeltl@meduniwien.ac.at



Strahlentherapie beim Prostatakarzinom

C. Uhlir

Die moderne Technik ermöglicht heute in der Radiotherapie eine Vielzahl individueller, bedürfnisorientierter Therapiekonzepte. Nach dem Prinzip der konformalen Strahlentherapie wird das Tumorgebiet gezielt unter bestmöglicher Schonung der umliegenden Organe bestrahlt.

■ Moderne strahlentherapeutische Verfahren

Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) und Intensitätsmodulierte Radiotherapie (IMRT)

In der Strahlentherapie des Prostatakarzinoms kommt am SMZ Süd ausschließlich die VMAT zur Anwendung. Dies ist eine Weiterentwicklung der IMRT, die eine sehr homogene Bestrahlung der Zielregionen unter Schonung des umgebenden Gewebes ermöglicht. Diese Bestrahlungstechnik erfordert eine komplexe, fast einwöchige Planung mit Nachmessung am Dummy. Ziele sind Dosisoptimierung im Tumor und

Tumordosis-Homogenisierung bei verringerter Risikoorgan-dosierung. Dies gelingt durch eine sehr scharfe Abgrenzung des zu bestrahlenden vom nicht zu bestrahlenden Areal. Die Bestrahlungsdauer beträgt bei IMRT geräteabhängig bis zu 45 Minuten. Im Vergleich dazu erfolgt die Bestrahlung im Rahmen der VMAT nur über wenige Minuten, was auch im Hinblick auf die intra- und interfraktionäre Bewegung der Prostata einen wesentlichen Vorteil darstellt.

Simultan integrierter Boost (SIB), Simultaneous Integrated Sparing (SIS), Stereotaxie, Atem-Gating

Fokal malignere Regionen können gezielt mit SIB in höherer Dosis bestrahlt werden. Umgekehrt ist es möglich, sehr sensible Regionen wie die Urethra durch SIS zu schonen. Auch mit Stereotaxie gelingt es, eine Region sehr gezielt höher dosiert zu bestrahlen als die Umgebung, wodurch die Bestrahlungsfrequenz verringert werden kann. Speziell im Rahmen der Stereotaxie kann das Atem-Gating (atemabhängige Bestrahlung ausschließlich in einer bestimmten Atemphase, z. B. in tiefer Einatmung) auch bei der Bestrahlung der Prostata sinnvoll sein. In Abhängigkeit von der Atmung kann sich die Prostata um bis zu 1,5 cm bewegen.

Tabelle 1: Externe Bestrahlung (EBRT) des Prostatakarzinoms: risikoadaptierte Hormonradiotherapie. Quelle: F. Sedlmayer.

Risikosituation	Therapieregime
Niedriges Risiko – < T2b – Gleason < 7 – PSA < 10	– Externe Strahlentherapie (74–76 Gy) – Nur optional neoadjuvante Androgenblockade (benigne Prostatahyperplasie)
Intermediäres Risiko – Tx – Gleason 7 – PSA > 10	– Neoadjuvante maximale Androgenblockade (3 Monate) – Radiotherapie 76–78 Gy – ± Kurzzeit-Androgenblockade (LHRH-Analogen 6 Monate)
Hohes Risiko – T2b–T3 „bulky disease“ – Gleason 8–10 – Positive Lymphknoten, PSA > 20 – XRT 76–80 Gy	– Neoadjuvante maximale Androgenblockade (3 Monate) – + Langzeit-Androgenblockade (primär LHRH-Analogen, alternativ evtl. antiandrogene Monotherapie) 24–36 Monate; bei präexistenter kardiovaskulärer Erkrankung evtl. 12 Monate (?)

■ Hormonradiotherapie

Strahlentherapie plus Hormontherapie versus radikale Prostatektomie

In Abhängigkeit vom Tumorstadium kann die Kombination von Strahlentherapie und Hormontherapie vergleichbare Ergebnisse bringen wie die radikale Prostatektomie. Eine Strahlentherapie mit 60–70 Gy über 7 Wochen plus Hormontherapie verbesserte das Gesamtüberleben von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Prostatakarzinom in ähnlichem Maß wie die radikale Prostatektomie, war aber in Bezug auf das krankheitsfreie Überleben – möglicherweise aufgrund der vergleichsweise geringen Strahlendosis – unterlegen [1].

Eine retrospektive Analyse ergab, dass eine externe Bestrahlung in hoher Dosierung (80 Gray in 2-Gy-Fraktionen) plus Hormontherapie der Prostatektomie signifikant überlegen war, obwohl Patienten nach radikaler Prostatektomie bei entsprechender Indikation (R1-Resektion, Kapseldurchbruch, Infiltration der Nervenbündel) postoperativ eine adjuvante Radiotherapie erhalten hatten [2].

Patienten waren mit der IMRT besonders im Hinblick auf die Nebenwirkungen zufriedener als mit der radikalen Prostatektomie [3].

Hormonradiotherapie versus Hormontherapie alleine

Verglichen mit alleiniger Langzeit-Hormontherapie halbierte die Kombination einer Langzeit-Hormontherapie mit einer Strahlentherapie die prostataspezifische Mortalität [4]. Dies spricht dafür, auch bei älteren Patienten keine alleinige Hormontherapie durchzuführen. Eine Metaanalyse ergab bei Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom in etwa gleiche Ergebnisse einer externen Radiotherapie plus Langzeit-Hormontherapie versus radikaler Prostatektomie plus Langzeit-Hormontherapie in Bezug auf das Gesamtüberleben [5].

Die 10-Jahres-Daten der EORTC-Studie ergaben einen signifikanten Vorteil der Langzeit-Hormontherapie über 3 Jahre plus Bestrahlung im Vergleich zur Kurzzeit-Hormontherapie über 6 Monate [6]. Dies bestätigt das Ergebnis der RTOG/EORTC-Studie [7]. In Tabelle 1 sind die Kriterien für die risikoadaptierte Hormonradiotherapie dargestellt.

■ Stellenwert der Lymphknotenbestrahlung

Die Datenlage zum Nutzen einer Lymphknotenbestrahlung im Hinblick auf Gesamtüberleben und krankheitsfreies Überleben ist inkonsistent. Bisher konnte keine randomisierte Studie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens durch pelvine Lymphknotenbestrahlung zeigen. Auch die Datenlage zur adjuvanten Beckenbestrahlung ist unzureichend, prospektive Studien hierzu fehlen. Wie auch in den deutschen S3-Leitlinien zur Therapie des Prostatakarzinoms festgehalten, ist der Stellenwert der Bestrahlung der Lymphknoten daher ungeklärt [8].

Die Entscheidung für eine Bestrahlung erfolgt am SMZ Süd auf Basis der klinischen Einschätzung in Absprache mit dem zuweisenden Arzt.

Für das Jahr 2021 werden die Ergebnisse der Phase-III-Studie RTOG 0924 erwartet, die eine neoadjuvante Androgendeprivation plus Prostata- und Samenbläschenbestrahlung ohne Lymphknotenbestrahlung versus zusätzliche Lymphknotenbestrahlung untersucht.

■ Innovationen in der Strahlentherapie

Hypofraktionierte Bestrahlung

Eine neue Errungenschaft auf dem Gebiet der Strahlentherapie beim Prostatakarzinom ist die hypofraktionierte Bestrahlung. Eine konventionell fraktionierte Bestrahlung mit 80 Gy erfordert tägliche Bestrahlungen über einen Zeitraum von 8 Wochen, was für alte Patienten schwer zu realisieren ist. Wie aus der Mammarkarzinom-Strahlentherapie bekannt, waren auch beim Prostatakarzinom höhere Strahlendosen in längeren Intervallen ebenso wirksam wie eine konventionell fraktionierte Bestrahlung [9, 10]. Die gastrointestinale und urogenitale Toxizität der hypofraktionierte Bestrahlung war jedoch deutlich erhöht.

Akzelerierte hypofraktionierte Radiotherapie

Bei Patienten mit Hochrisiko-Prostatakarzinom erwies sich eine SIB-IMRT mit 25 Fraktionen zu 2,75 Gy im Bereich der Prostata, 2,2 Gy im Bereich der Samenbläschen und 1,68 Gy im Bereich der Beckenlymphknoten als effiziente Therapie mit vergleichbarer Nebenwirkungsrate wie eine konventionelle Radiotherapie [11]. Dieses Regime erspart Patienten 15 Bestrahlungen.

Stereotaxie

Zur Stereotaxie der Prostata läuft derzeit eine Studie bei Patienten mit cT1c- bis cT3a-Tumoren, im Rahmen derer hochkonformal 5 × 7,25 Gy (= 36,25 Gy) über 9 Tage versus 1 × wöchentlich über 28 Tage appliziert werden, mit SIS der Ure-

thra ($5 \times 6,5$ Gy) [12]. Bisherige Ergebnisse lassen auf eine akzeptable Verträglichkeit des Regimes schließen. Es muss allerdings durch Bildgebung ein ungünstiger Einfluss der Prostatabewegung ausgeschlossen werden. Die Stereotaxie dürfte sich in Zukunft vor allem in der Therapie älterer Patienten etablieren.

■ Adjuvante oder Salvage-Radiotherapie nach Prostatektomie

Die ASCO empfiehlt in ihren Guidelines 2014 bei der Entscheidung für eine adjuvante oder Salvage-Radiotherapie nach Prostatektomie ein individuelles Vorgehen [13]. Bei kleinen Prostatakarzinomen mit spätem PSA-Rezidiv sollte bei PSA-Anstieg $> 0,1$ – $0,2$ ng/ml eine Bestrahlung der Prostataloge erfolgen. Bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom dürfte die postoperative Bestrahlung aufgrund der Metastasierung nur wenig Benefit bringen. Eine Bestrahlung ist nur bei Durchführung eines PSMA- („Prostata-spezifisches Membran-Antigen“-) PET sinnvoll.

■ Palliative Strahlentherapie

Bei entsprechender Indikation sollte jedem Patienten eine palliative Strahlentherapie zugänglich gemacht werden. Am SMZ Süd wird diese ebenfalls am Linearbeschleuniger durchgeführt, da dies das modernste und schonendste Verfahren darstellt. Eine Übersicht zu den Fraktionierungen in Abhängigkeit vom zu bestrahlenden Gewebe findet sich in Tabelle 2. Mit VMAT ist auch eine myelonschonende Bestrahlung von Knochenmetastasen möglich. Hirnmetastasen können stereotaktisch oder mit SIB bestrahlt werden.

■ Durchführung der Radiotherapie am SMZ Süd

Vor der Bestrahlung wird auch zu Dokumentationszwecken ein konventionelles Röntgen oder eine Computertomographie (CT) der zu bestrahlenden Region angefertigt („image-guided radiotherapy“). Während der Bestrahlung werden MV-Feldaufnahmen gemacht. Am SMZ Süd erfolgt die Bestrahlung unter Verwendung von Goldmarkern. Diese erlauben die schnellste und beste Bildgebung zur Ausschaltung der interfraktionären Mobilität. Lehnt der Patient das Setzen von Goldmarkern ab, ist – wie auch bei multimorbiden Patienten – eine Bildgebung mittels CT möglich, die allerdings etwas mehr Zeit beansprucht. Die Bestrahlung erfolgt bei voller Harnblase, da so mit VMAT das Blasendach und der Dünndarm geschont werden können. Durch Bestrahlung der A. profunda kommt es bei einem Teil der Patienten im weiteren Verlauf zum Verlust der erektilen Funktion. Die Hautpflege hat einen wesentlichen Einfluss auf die lokalen Effekte der Strahlentherapie.

Tabelle 2: Palliative Strahlentherapie – Fraktionierungen. Quelle: A. U. Schratter-Sehn 2015.

Strahlendosis	Behandlungszeit	
13×3 Gy	3 Wochen	Weichteilgewebe (z. B. Gehirn, Lunge)
5×3 Gy	1 Woche	
5×4 Gy	5 Tage	Weichteilgewebe (z. B. Gehirn, Lunge)
1×8 Gy	1 Tag	Knochenmetastasen
Stereotaxie 1×24 Gy	1 Tag	Knochenmetastasen

Literatur:

1. Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, et al.; Japanese Study Group for Locally Advanced Prostate Cancer. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 789–93.
2. Arcangeli G, Strigari L, Arcangeli S, et al. Retrospective comparison of external beam radiotherapy and radical prostatectomy in high-risk, clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 975–82.
3. Yamamoto S, Masuda H, Urakami S, et al. Patient-perceived satisfaction after definitive treatment for men with high-risk prostate cancer: radical prostatectomy vs intensity-modulated radiotherapy with androgen deprivation therapy. *Urology* 2015; 85: 407–14.
4. Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al.; Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301–8.
5. Zhou ZR, Zhu XD, Xia J, et al. Short-term versus long-term hormone therapy plus radiotherapy or prostatectomy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139: 783–96.
6. Bolla M, Torcilla JL, Pfeffer R, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1066–73.
7. Bolla M, Fournier P, Descotes JL. [Interest of the radiotherapy-hormonotherapy association in the treatment of the high-risk prostate cancer]. *Bull Cancer* 2008; 95: 1213–8.
8. AWMF-Leitlinie 2014 „Früherkennung, Diagnose und Therapie der verschiedenen Stadien des Prostatakarzinoms“. AWMF-Register-Nummer 043/0220L. <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/043-0220L.html> [gesehen: 02/2015].
9. Fonteyne V, Soete G, Arcangeli S, et al. Hypofractionated high-dose radiation therapy for prostate cancer: long-term results of a multi-institutional phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: e483–e490.
10. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015 [Epub ahead of print].
11. Valeriani M, Carnevale A, Osti MF, et al. Image guided intensity modulated hypofractionated radiotherapy in high-risk prostate cancer patients treated four or five times per week: analysis of toxicity and preliminary results. *Radiat Oncol* 2014; 9: 214.
12. Präsentation beim SBRT-Symposium des VU University Medical Center. Amsterdam, 2014.
13. Freedland SJ, Rumble RB, Finelli A, et al.; American Society of Clinical Oncology. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3892–8.

Korrespondenzadresse:

Prim. Univ.-Doz. Dr. Annemarie Ulrike Schratter-Sehn

Institut für Radioonkologie
Sozialmedizinisches Zentrum Süd –
Kaiser-Franz-Josef-Spital
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-Mail:

annemarie.schratter@wienkav.at



Aktuelle Prostatakarzinom-Therapie aus onkologischer Sicht – Herausforderungen in der Praxis

C. Uhlir

Trotz umfangreicher Forschung müssen viele Fragen zur Therapie des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms (mCRPC) in der Praxis ohne breite wissenschaftliche Evidenz aus prospektiven randomisierten Studien beantwortet werden.

■ Offene Fragen zum Management des CRPC

Wie eine Umfrage im Rahmen des letzten European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers (EMUC) 2014 zeigte, beschäftigen europäische Urologen, Onkologen und Strahlentherapeuten vor allem folgende Fragen:

- Soll die Androgenentzugstherapie bei Progression abgesetzt werden?
- Wie ist das ideale Timing der neuen Therapieoptionen des CRPC?
- Mit welcher Therapie sollte begonnen werden?
- Wie sollte die sequenzielle Therapie bei Chemotherapie-naiven Patienten und wie bei Patienten nach Chemotherapie erfolgen?

■ Definition des mCRPC

Vor Einführung der ersten neuen Substanzen zur Therapie des CRPC im Jahr 2012 war das Prostatakarzinom eine Domäne des Androgenentzugs. Die chemische Kastration oder die Orchiektomie als chirurgische Kastration waren die Basistherapie beim biochemischen Rezidiv. Bei PSA-Anstieg nach initialem PSA-Abfall wurde eine sekundäre nichtsteroidale oder steroidale Hormonmanipulation durchgeführt. Bei metastasierten symptomatischen Patienten war die Chemotherapie Mittel der Wahl, gefolgt nur noch von „best supportive care“.

Die EAU definiert das CRPC in ihren Guidelines 2015 [1] mit einem Serumtestosteronspiegel < 50 ng/ml plus entweder

- biochemische Progression (3 aufeinanderfolgende PSA-Anstiege im Abstand von einer Woche mit $\text{PSA} > 2$ ng/ml) oder
- radiologische Progression (≥ 2 neue Metastasen oder eine Weichteilläsion unter Verwendung von RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors]).

Das Versagen einer sekundären Hormonmanipulation ist gemäß EAU-Guidelines 2015 keine zwingende Voraussetzung für die Diagnose des CRPC mehr [1]. Es kann demnach bereits nach Versagen einer Androgenentzugstherapie mit der Behandlung mit Abirateron, Enzalutamid oder Chemotherapie mit Docetaxel begonnen werden. In bisherigen Studien wurden diese Substanzen allerdings nur nach sekundärer Hormonmanipulation geprüft.

Neue Erkenntnisse brachte die TERRAIN-Studie [2], für die Patienten mit mCRPC nach biochemischem oder radiologischem Progress zu Bicalutamid (klassische 2. Hormonmanipulation) oder Enzalutamid randomisiert wurden. Ersten offiziellen Informationen zufolge war das progressionsfreie Überleben unter Enzalutamid gegenüber Bicalutamid signifikant verlängert [2]. Dies ist ein Argument dafür, Bicalutamid bei Patienten mit mCRPC mit biochemischem oder radiologischem Progress nicht mehr einzusetzen.

■ Aktuelle Therapieoptionen bei mCRPC

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die aktuellen Therapieoptionen beim metastasierten CRPC (mCRPC) [3–7]. Zugelassen sind derzeit Abirateron sowie Enzalutamid bei Chemotherapie-naiven Patienten wie auch bei Patienten nach Chemotherapie. Docetaxel hat weiterhin einen wichtigen Stellenwert in der Therapie des mCRPC. Diskutiert wird der frühere Einsatz von Docetaxel bereits im hormonsensitiven Stadium des mCRPC (siehe unten). Cabazitaxel ist als Zweitlinien-Chemotherapeutikum zugelassen. Radium 223 hat eine Zulassung sowohl bei Chemotherapie-naiven Patienten als auch bei Patienten nach Chemotherapie, wurde in Studien aber ausschließlich bei Patienten mit symptomatischen Knochenmetastasen untersucht. Sipuleucel-T, die erste individualisierte Immuntherapie, ist für mCRPC zugelassen, steht in Österreich außerhalb von Studien aber noch nicht zur Verfügung.

Die Zulassungsstudien lassen den optimalen Zeitpunkt für den Therapiebeginn (zu diskutierende Optionen: bei Auftreten der ersten Progressionszeichen, nach Auftreten der ersten Symptome oder bei kurzer PSA-Verdoppelungszeit) völlig offen. Es fehlen auch Richtlinien für die Medikamentenwahl und Kriterien für die Patientenselektion für Abirateron, Enzalutamid oder Chemotherapie. Es herrscht auch kein Konsens darüber, ob der PSA-Verlauf alleine für den Nachweis einer Progression als Entscheidungsgrundlage für eine weiterführende Therapie ausreicht. Ebenso fehlen praxistaugliche Parameter für die Indikation eines Therapieabbruchs.

■ Radiologischer Progress unter Abirateron oder Enzalutamid

Bei Patienten mit mCRPC, die unter 3-monatiger Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid zwar asymptomatisch bleiben, aber zum Beispiel nur einen geringen PSA-Abfall (< 50 %) zeigen und weitere Knochenmetastasen entwickeln, stellt sich die Frage, ob Abirateron fortgesetzt oder auf eine andere Therapie umgestellt werden soll. Dabei ist zu beachten, dass es innerhalb der ersten 3 Monate unter Abirateron – wie auch unter Enzalutamid und manchmal auch unter Docetaxel – zu einem „bone scan flare“ im Sinne eines Neuauftretens von Knochenmetastasen kommen kann, die sich in der Folge nicht weiterentwickeln, also nicht bestätigt werden. Die Ursache für ei-

Tabelle 1: Therapieoptionen beim metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom (mCRPC): Erstlinientherapie mit Überlebensvorteil.

Behandlung	Studie	Viszerale Erkrankung erlaubt	HR	Überleben (Monate)
Docetaxel/Prednison vs. Mitoxantron/Prednison	TAX 327 [3]	Ja	0,79	18,9 vs. 16,5
Sipuleucel-T vs. Kontrolle	IMPACT [4]	Nein	0,78	25,8 vs. 21,7
Abirateron/Prednison vs. Placebo/Prednison	COU-302 [5]	Nein	0,75	NYR vs. 27,2
Enzalutamid vs. Placebo	PREVAIL [6]	Ja	0,70	32,4 vs. 30,4
Radium 223 vs. Placebo/BSC	ALSYMPCA [7]	Nein	0,70	16,1 vs. 11,5

NYR: noch nicht erreicht.

nen solchen falsch positiven Knochenscan-Befund ist unklar. In Studien wird diesem Phänomen dadurch Rechnung getragen, dass für die Diagnose einer radiologischen Progression der Nachweis zusätzlicher neuer Knochenmetastasen in einem Kontrollscan nach > 4 Wochen gefordert wird. Unter Abirateron (COU-AA-302-Studie) [8, 9] wiesen 85 % der Patienten zu Woche 8 einen falsch positiven Knochenscan auf (unter Prednison alleine waren es 61 %) [10]. Basierend auf dem falsch positiven Knochenscan wäre bei diesen Patienten die erfolgreiche Abirateron-Therapie zu früh abgesetzt worden.

■ Variable PSA-Verläufe unter Abirateron bzw. Enzalutamid

Auch der PSA-Wert alleine liefert unter Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid keinen zuverlässigen Aufschluss über einen Progress, denn der PSA-Wert verläuft unter diesen Therapien durchaus sehr variabel. So kann der PSA-Wert drastisch abfallen, um anschließend langsam wieder anzusteigen – dies bei fehlender radiologischer Progredienz über mehrere Monate oder Jahre. Umgekehrt kann ein steiler initialer Anstieg von PSA beobachtet werden, gefolgt von einem langsamen Abfall bis auf ein Niveau über dem Ausgangswert, oder auch undulierende Werte über viele Monate ohne einen radiologischen Progress [11].

■ Stellenwert von Labor und bildgebenden Verfahren

Der PSA-Wert alleine sollte daher nicht die einzige Grundlage für eine Therapieumstellung sein. Andere Parameter, wie Hämoglobin, LDH, vor allem auch die alkalische Phosphatase und eventuell Albumin, sollten ergänzend herangezogen werden, um das Bild zu vervollständigen. Der Knochenbaumarker alkalische Phosphatase ist ein besonders wertvoller Parameter, speziell für die Therapieentscheidung bzw. die Verlaufsbeurteilung unter Therapie mit Radium 223.

Auch Knochenscans sind oft schwierig zu beurteilen. In der Praxis sollten zum Staging ebenso andere bildgebende Verfahren wie Computertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT) oder eventuell PET-CT – auch zum Nachweis oder Ausschluss von viszerale oder Lymphknotenmetastasen – herangezogen werden. Anhand von CT bzw. MRT zu Monat 3 sollte eine primäre Resistenz gegen eine Hormontherapie mit Abirateron oder Enzalutamid ausgeschlossen werden, auch wenn der PSA-Wert adäquat abfällt.

Symptomatische Patienten müssen besonders sorgfältig abgeklärt werden. Zu bedenken ist, dass zum Beispiel Rückenschmerzen bei Patienten mit mCRPC nicht zwingend durch Knochenmetastasen bedingt sein müssen. Auch zum Beispiel osteoporotische Frakturen sind eine mögliche Ursache.

■ Patientenselektion in der ersten Therapielinie

In der ersten Therapielinie fällt die Entscheidung in der Regel zwischen Abirateron, Enzalutamid und Chemotherapie, nur in seltenen Fällen kommt primär Radium 223 zum Einsatz. Kriterien für die Therapiewahl sind:

- Metastasierungsmuster (Knochen, Lymphknoten, viszeral; Diagnostik mit CT)
- Tumorlast
- Symptomatik (asymptomatisch, gering symptomatisch, symptomatisch)
- Performance-Status

Symptomatische Patienten benötigen eine Chemotherapie, da weder Abirateron noch Enzalutamid in diesem Kollektiv untersucht wurde. Patienten mit viszeralen Metastasen waren in der Studie zu Abirateron ausgeschlossen und für Enzalutamid in dieser Situation stehen nur wenige Daten zur Verfügung, da nur 11 % des Patientenkollektivs in der PREVAIL-Studie [6] zu Enzalutamid viszerale Metastasen aufwiesen. In einer Subgruppenanalyse zeigte sich bei viszeral metastasierten Patienten unter Enzalutamid vor Chemotherapie kein Überlebensvorteil [12].

Bei symptomatischen Patienten mit hoher Tumorlast, Lymphknotenmetastasen oder viszeralen Metastasen sollten nach derzeitiger Datenlage Abirateron und Enzalutamid nur eingesetzt werden, wenn eine Chemotherapie beispielsweise aufgrund von Komorbiditäten nicht infrage kommt.

■ Therapieplan: Was ist das Ziel?

Für alle zugelassenen Substanzen ist eine Verlängerung des Gesamtüberlebens belegt. Daneben ist der längere Erhalt der Lebensqualität ein entscheidendes Therapieziel, das ebenfalls in allen Studien gezeigt wurde. Nachgewiesen wurde vor allem, dass mit den neuen Therapien die Zeit bis zu einer Verschlechterung der Erkrankung, der Lebensqualität und bis zum Auftreten von Beschwerden signifikant verlängert werden konnte.

■ Chemotherapie bei hormonsensitivem mCRPC

Die im vergangenen Jahr präsentierte, noch unpublizierte CHARTED-Studie brachte ein für die Onkologie herausragendes Ergebnis. Sie zeigt, dass eine Androgenentzugstherapie („androgen deprivation therapy“ [ADT]) plus 6 Zyklen Docetaxel ohne Prednison bei Hormontherapie-naiven Patienten mit Prostatakarzinom und hoher Tumorlast das Gesamtüberleben um 17 Monate gegenüber einer alleinigen Androgenentzugstherapie verlängert [13]. Hohe Tumorlast war definiert als ≥ 4 Knochenmetastasen, zumindest eine davon außerhalb von Wirbelsäule und Becken, und/oder viszerale Metastasen. Eine weitere kleinere Studie (GETUG 15) [14] mit ähnlichem Design, aber mit Patienten mit geringerer Tumorlast, brachte ein negatives Ergebnis.

Die Kombination von Docetaxel plus Androgenentzugstherapie könnte in Zukunft eine Therapieoption für Patienten mit primär hoher Tumorlast darstellen, die möglicherweise aufgrund ihres sich häufig im Verlauf der Erkrankung verschlechternden Allgemeinzustands keine Chemotherapie mehr vertragen könnten. Im Kontrollarm der CHARTED-Studie erhielten nur 33 % der mit alleiniger Androgenentzugstherapie behandelten Patienten später eine Docetaxel-Therapie. Dies waren weit weniger Patienten als in der negativ verlaufenden kleineren GETUG-15-Studie. Möglicherweise war dies einer der Gründe für den unterschiedlichen Ausgang der beiden Studien.

Die demnächst zu erwartenden Ergebnisse des Docetaxel-ADT-Armes der STAMPEDE-Studie werden eventuell den Ausschlag für einen neuen Therapiestandard in der täglichen Praxis in dieser eher kleinen Patientengruppe geben.

■ Was im Hinterkopf behalten werden sollte

Primäre Resistenz gegen Hormontherapie

Nicht vergessen werden sollte, dass 20–30 % der Patienten mit mCRPC eine Resistenz gegen Hormontherapien (Abirateron, Enzalutamid, andere) aufweisen. Daher sind in den ersten 3 Therapiemonaten engere klinische Kontrollen obligat. Hormontherapieresistente Patienten präsentieren sich zu Beginn der Abirateron-Therapie häufig mit einem geringen PSA-Abfall oder geringem Anstieg ohne weitere Knochenmetastasen im Knochenscan, aber mit viszerale Metastasen. Oft weisen diese Patienten entdifferenzierte Tumoren auf. Eine Fortsetzung einer Hormontherapie (außer ADT) ist bei diesen Patienten nicht indiziert.

Neuroendokrine Klone

Besonders bei Patienten mit niedrigem PSA, Gleason 8–10 und viszerale Metastasen sollte auch an die mögliche Ent-

wicklung von groß- oder kleinzelligen neuroendokrinen Klonen unter Therapie gedacht werden. Bei solchen neuen Metastasen ist eine Biopsie sinnvoll, um neuroendokrine Metastasen zu identifizieren, die eine platinhaltige Kombinations-Chemotherapie erfordern.

Patienten an die LHRH-Therapie erinnern

Das Vergessen auf die „Dreimonatsspritze“ mit einem LHRH-Agonisten kann bei Patienten mit mCRPC fatale Folgen haben. Auch unter Therapie mit Abirateron oder Enzalutamid kann es in Einzelfällen zu einem deutlichen Anstieg des Testosteronspiegels und damit zu einem Krankheitsprogress kommen.

Literatur:

1. Noch unpubliziert.
2. TERRAIN Study; press release 01/2015.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–12.
4. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al.; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–22.
5. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 138–48.
6. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al.; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–33.
7. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–23.
8. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono J, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol* 2014; 66: 815–25.
9. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al.; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152–60.
10. Ryan CJ, Morris MJ, Molina A, et al. Association of radiographic progression-free survival (RPFs) adapted from Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) consensus criteria (APCWG2) with overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). ESMO 2012; Abstract 8940 (oral presentation).
11. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al.; Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1148–59.
12. Evans C, Higano CS, Keane T, et al. Late-breaking abstract: The PREVAIL Study: Primary and non-visceral/visceral disease subgroup results for enzalutamide-treated men with metastatic prostate cancer (MCP) that had progressed on ADT. *J Urol* 2014; 191: e223–e224; AUA 2014, Abstract P1-05.
13. Sweeney C, Chen YH, Carducci MC, et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014; 32 (5s): Abstract LBA2.
14. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149–58.

Korrespondenzadresse:

Priv.-Doz. Dr. Maria De Santis
3. Med. Abteilung – Zentrum für Onkologie und Hämatologie
Kaiser-Franz-Josef-Spital – SMZ Süd
A-1100 Wien, Kundratstraße 3
E-Mail: maria@desantis.cc

