

Update Strahlen- und Hormontherapie beim Prostatakarzinom*

Interview mit Prim. Univ.-Prof. Dr. Felix Sedlmayer

Welcher Patient ist prinzipiell ein Kandidat für eine kurative Strahlentherapie?

F. Sedlmayer: Prinzipiell ist jedes lokoregionär begrenzte Prostatakarzinom durch Strahlentherapie kurativ behandelbar. In den lokal begrenzten Tumorstadien mit günstigeren Prognosefaktoren stehen dabei tele- und brachytherapeutische Verfahren letztlich in gleichwertiger Ergebnisqualität hinsichtlich Tumorkontrolle zur Verfügung. In lokal fortgeschrittenen Stadien (z. B. kapselüberschreitende und/oder lymphogen im Becken metastasierte Tumoren, oder aber solche mit einem schlechten Gleason-Score > 7) kommt im Falle einer Radiotherapie primär eine Teletherapie in Betracht (Synonym: externe Bestrahlung, perkutane Radiotherapie).

Optional kann eine HDR-Brachytherapie ergänzend als Boost zum Einsatz kommen, eine alleinige Implantation von Permanentseeds ist in dieser Risikogruppe nicht indiziert.

Mit welchen Strahlendosen werden aktuell Patienten behandelt?

F. Sedlmayer: In randomisierten Phase-III-Studien zum Effekt einer Erhöhung der Gesamtdosis einer 3D-konformen Strahlentherapie konnte ein signifikanter Vorteil der Dosisescalation hinsichtlich des biochemisch und klinisch progressionsfreien Überlebens nachgewiesen werden, und zwar in allen Tumorstadien. In der Teletherapie hat sich in allen Tumorstadien eine Dosisabhängigkeit hinsichtlich der zu erwartenden Tumorkontrolle gezeigt. Mittlerweile kristallisierte sich heraus, dass Tumoren aller Risikogruppen von einer Dosiserhöhung profitieren, wobei Strahlendosen von 74–76 Gy oder mehr angestrebt werden, bezogen auf eine Standarddosierung mit 1,8–2 Gy. Zunehmend etabliert sich daneben aber auch die Hypofraktionierung, also die Bestrahlung mit höheren Einzel- und niedrigeren Gesamtdosen, um die spezielle Radiobiologie von Prostatatumorzellen besser auszunutzen. In einer wachsenden Zahl von randomisierten prospektiven Studien konnte die Gleichwertigkeit etlicher solcher Fraktionierungsschemata gezeigt werden, ohne signifikante Erhöhung der Spätreaktionen am Normalgewebe, sodass eine „moderate“ Hypofraktionierung mit Einzeldosen bis zu rund 3 Gy und physikalischen Gesamtdosen von 60–63 Gy in den aktuellen deutschen strahlentherapeutischen Leitlinien 2016 als Option Eingang gefunden hat. Nach gängigen biomathematischen Rechenmodellen (sog. α/β -Modell) entspricht eine solche Enddosis am Tumor der Effektivität von 78–80 Gy in Standarddosierung von 2 Gy.

So genannte „extreme“ Hypofraktionierungen arbeiten mit Einzeldosen von 5–10 Gy bis zu Gesamtdosen von 35–50 Gy. In selektierten nicht-randomisierten Kohortenstudien konnten v. a. bei Niedrigrisikotumoren gleichwertige Tumorkontrollra-

ten gegenüber hochdosiert standardfraktioniert behandelten Patienten dargestellt werden. Nachdem aber Langzeitdaten ebenso fehlen wie Ergebnisse aus laufenden randomisierten Studien, wird in den o. z. deutschen Leitlinien die Anwendung solcher extremer Fraktionierungsschemata dzt. außerhalb von Studien nicht empfohlen, zumal tendenziell höhere rektale und urogenitale Toxizitäten berichtet werden. Die Beherrschung hochkonformaler Bestrahlungstechniken stellt aber eine Grundvoraussetzung vor der Anwendung hypofraktionierter Schemata dar.

Bei welchem Patienten soll zur Strahlentherapie neoadjuvant bzw. adjuvant und für wie lange eine Hormontherapie mit LHRH-Analoga eingesetzt werden?

F. Sedlmayer: Bei Niedrigrisikokarzinomen ist der Einsatz einer neoadjuvanten Hormontherapie in Studien nicht validiert, kann aber im Einzelfall bei Patienten mit großen Prostatavolumina (infolge adenomyomatöser Komponenten) zur primären Volumsreduktion vor einer nachfolgenden Radiotherapie sinnvoll sein.

Patienten mit intermediärem und/oder hohem Risiko sollen heute in der Regel bereits eine neoadjuvante Hormontherapie erhalten, zumeist in Form einer LHRH-Analoga-Gabe, die sich als zytoreduktiv bewährt hat. Derzeit ist eine Vorbehandlung von etwa 3-monatiger Dauer international übliche Praxis, die Wertigkeit einer längeren neoadjuvanten Therapie wurde u. a. in der RTOG-Studie 9910 geprüft: Eine Verlängerung von 4 auf 8 Monate hatte keinen zusätzlichen Vorteil erbracht.

Bei Hochrisikokarzinomen konnte in mehreren randomisierten prospektiven Studien ein Vorteil im Gesamtüberleben durch die Aufrechterhaltung der Hormonblockade mit einem LHRH-Analogen für die Dauer von 2–3 Jahren gezeigt werden (EORTC- und RTOG-Studien).

Einschränkend gilt, dass in diesen Studien Bestrahlungsdosen von ca. 70 Gy zur Anwendung kamen, die aus heutiger Sicht suboptimal erscheinen. In der rezenteren EORTC-Studie 22991 wurde aber demonstriert, dass eine zusätzliche 6-monatige maximale Blockade auch bei Strahlendosen von bis zu 78 Gy ein verbessertes bNED bei Patienten mit lokalisiertem PCA mittleren und hohen Risikos erzielt. In der ebenfalls randomisierten prospektiven DART01/05-GICOR-Studie wurde bei Hochrisikopatienten die Überlegenheit einer Langzeit- versus einer Kurzzeit-Hormontherapie punkto DFS, MFS und OS dargestellt, wobei alle Patienten mit aus heutiger Sicht „suffizienten“ Strahlendosen behandelt wurden.

Bei welchen Patienten aber eine Langzeit-HT in Kombination mit einer Hochdosisbestrahlung u. U. verzichtbar wird, kann derzeit nicht abschließend beantwortet werden. Wenn eine Strahlentherapie bei Patienten mit gesicherten Lymphknotenmetastasen u/o GS ≥ 8 eingesetzt wird, soll sie nach Möglichkeit in Kombination mit einer Langzeit-hormonablativen The-

*2016 aktualisierter Nachdruck von [J Urol Urogynäkol 2015; 22 (Sonderheft 2)]

rapie von mindestens 2, besser 3 Jahren Dauer durchgeführt werden.

Zur besseren Differenzierung der optimalen Dauer – auch im Bemühen um eine Reduktion der medikationsbedingten, v. a. kardiovaskulären Morbidität – wurde in vorwiegend retrospektiven Analysen versucht, Subgruppen zu identifizieren, die ohne onkologische Kompromisse mit einer kürzeren adjuvanten HT behandelt werden können, bislang ohne konklusive Ergebnisse – mit Ausnahme der o. z. DART-01/05-Studie. In der gültigen Fassung der interdisziplinären deutschen S3-Leitlinien wird betont, dass bei der Entscheidungsfindung über die Dauer der hormonablativen Therapie der potenzielle Nutzen (z. B. aufgrund der Tumorausdehnung) das höhere Nebenwirkungsprofil einer mehrjährigen HT gegenüber einer 6-monatigen Therapie rechtfertigen muss. Es gibt Hinweise, dass v. a. bei älteren und/oder komorbiden Patienten die Indikation einer Langzeitgabe kritisch diskutiert werden sollte – da mit höherem Alter die Dauer der Testosteronsuppression nach dem Ende der hormonablativen Therapie zunimmt, kann auch bei einer kürzeren hormonablativen Therapie eine ausreichende Wirkung hinsichtlich der Tumorkontrolle erreicht werden. Es liegen außerdem Hinweise vor, dass vor allem bei Patienten mit präexistenter spezifischer Morbidität eine lang andauernde hormonablativen Therapie zu einer höheren kardiovaskulären Mortalität führen kann, die den Überlebensvorteil durch eine Langzeit-HT relativiert.

Welche Vorteile bietet Ihrer Meinung nach eine Therapie mit LHRH-Analoga?

F. Sedlmayer: In der Neoadjuvanz werden zwei Effekte ausgenutzt: die Verkleinerung des Prostatavolumens sowie die Tumorzellzahlreduktion. Die Effektivität einer Radiotherapie ist immer auch Funktion der Dosis an einer gegebenen Zahl klonogener Tumorzellen. Nach primärer Zellzahlreduktion durch die antihormonelle Therapie wird durch eine nachfolgende Bestrahlung die Wahrscheinlichkeit der definitiven Ver-

nichtung dieser Zellen und damit der permanenten lokalen Tumorkontrolle gesteigert.

Daneben ist es die absolute Volumesreduktion vor allem bei initial vergrößerten Prostatae, die den Radiotherapeuten die Möglichkeit einer besseren Schonung von umliegenden Normalgeweben bietet. Toleranz gegenüber einer Radiatio ist immer auch Ausdruck des bestrahlten Volumens. Konkret wird durch eine erfolgreiche vorherige Verkleinerung der Prostata das mitbehandelte Volumen im Bereich des Blasenbodens und der Rektumvorderwand reduziert, was – neben der Etablierung modernster konformaler Bestrahlungstechniken (IGRT, IMRT) – zu einer Morbiditätsreduktion wesentlich beiträgt.

Ungeachtet der oben erwähnten Einschränkungen wird in praktisch allen nationalen und internationalen Leitlinien der hohe Stellenwert der Kombination Hormon-Radiotherapie unterstrichen: Patienten mit lokal begrenztem Prostatakarzinom des mittleren hohen Risikoprofils sollen zusätzlich zur perkutanen Strahlentherapie eine neo- und/oder adjuvante hormonablativen Therapie erhalten. Hierdurch wird eine Verbesserung der meisten onkologisch relevanten Endpunkte erreicht, bei Patienten mit hohem Risikoprofil auch des Gesamtüberlebens.

Die Redaktion



Korrespondenzadresse:

*Prim. Univ.-Prof. Dr. med. Felix Sedlmayer
Universitätsklinik für Radiotherapie und Radioonkologie
Salzburger Landeskliniken und Paracelsus Medizinische
Privatuniversität
A-5020 Salzburg, Müllner Hauptstraße 48
E-Mail: f.sedlmayer@salk.at*

■ Fazit für die Praxis

Algorithmus zur risikoadaptierten Hormonradiotherapie des PCA

Niedriges Risiko < T2b, Gleason < 7, PSA < 10	– EBRT: 74–76 Gy (Standardfraktionierung 2 Gy), bei selektierten Patienten alternativ moderate Hypofraktionierung möglich (z. B. 20 × 3 Gy)
Intermediäres Risiko cT2b, Gleason-Score 7, PSA 10–20	– Neoadj. MAB (3 Mo) – RT 76–78 Gy (Standardfraktionierung 2 Gy), bei selektierten Patienten alternativ moderate Hypofraktionierung möglich (z. B. 20–21 × 3 Gy) – ± „short-term“ AB – (LHRH 6 Mo)
Hohes Risiko GS 8–10, ab T2c, pos. LK, PSA > 20	– Neoadj. MAB (3 Mo) – XRT 76–80 Gy (Standardfraktionierung) – + „long-term“ AB – (primär LHRH, alternativ ev. AA) – 24–36 Mo; präexistente CVD: 12–18 Mo (?)

EBRT: externe Bestrahlung; MAB: maximale Androgenblockade; AA: antiandrogene Monotherapie; XRT: Radiotherapie; CVD: kardiovaskuläre Vorerkrankung

Impressum

Herausgeber/Chefredaktion: Univ.-Prof. Dr. Franz Fischl, c/o Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Klin. Abt. f. gynäkolog. Endokrinologie und Sterilitätsbehandlung, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20, E-Mail: franz.fischl@meduniwien.ac.at, **Medieninhaber,**
Verleger, Anzeigen, Vertrieb: Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10, Tel. 02231/61258-0, Fax 02231/6125810, Internet: www.kup.at/urologie, **Druck:** druck.at Druck und Handelsgesellschaft mbH, A-2544 Leobersdorf, Aredstraße 7