

Wenn Weniger Mehr ist

Hypofraktionierung beim lokalisierten Prostatakarzinom

Die Anwendung von Erkenntnissen aus der radiobiologischen Forschung gepaart mit technologischen Fortschritten in der Radioonkologie eröffnen neue Möglichkeiten in der Behandlungsweise des lokalisierten Prostatakarzinoms. Dauert eine kurativ-intendierte perkutane Strahlentherapie heute meistens 7–9 Wochen, so könnten in Zukunft deutlich verkürzte Therapieschemen zur Anwendung kommen. Erste publizierte Phase III Studien, welche eine perkutane Radiotherapie über eine verkürzte Zeitspanne aber mit höherer Strahlendosis pro Sitzung (Hypofraktionierung) gegen die Standardbehandlung getestet haben, zeigen vergleichbare Ergebnisse für die Nebenwirkungen. Ohne das Wissen um die Langzeitresultate betreffend der Tumorkontrollraten der bisher durchgeführten randomisierten Studien ist die hypofraktionierte Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms jedoch noch kein Standardverfahren und sollte deshalb weiterhin innerhalb von Studien erfolgen.

L'application des résultats de la recherche radiobiologique associée aux progrès technologiques en radiooncologie ouvre de nouvelles perspectives dans le traitement du cancer localisé de la prostate. Une radiothérapie curative intentionnée percutanée d'aujourd'hui dure habituellement 7–9 semaines, il pourrait venir à l'avenir que des régimes nettement plus courts sont utilisés. Les premières études de phase III publiées qui ont testé une radiothérapie percutanée sur une plus courte période de temps, mais avec une dose de rayonnement supérieure par session (hypofractionnement) contre la thérapie standard, montrent des résultats similaires pour les effets secondaires. Sans la connaissance des résultats à long terme des taux de contrôle tumoral des essais randomisés, la radiothérapie hypofractionnée du cancer de la prostate localisé n'est pas encore une procédure standard et devrait donc continuer à être faite dans le cadre d'études.

Die perkutane Radiotherapie ist eine häufige Therapiemodalität im Management des lokalisierten Prostatakarzinoms. Die Erfahrung zeigt, dass mehr Dosis am Tumor eine bessere Tumorkontrolle bedeutet. Randomisierte Studien haben gezeigt, dass eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht, werden die Tumorkontrollraten von 76-79 Gy (Dosiseskulation) verglichen mit historisch applizierten 67-70 Gy bei 1.8-2 Gy Einzelfraktionen pro Tag [1]. Ein Nachteil bei der Anwendung der normalfraktionierten Dosiseskulation besteht in der Verlängerung der Therapie bis auf 9 Wochen, was für Patienten sowie deren Umfeld sowohl eine zeitliche Mehrbelastung darstellt als auch indirekte Mehrkosten verursacht.



PD Dr. med. Daniel Zwahlen
Chur

Erkenntnisse aus der klinischen Forschung bei der Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms lassen einen Trend erahnen: Zeitlich verkürzte Therapieschemen mit höherer Strahlendosis pro Sitzung (Hypofraktionierung) in Kombination mit moderner perkutaner Radiotherapie erscheinen klinisch durchführbar ohne Nachteile für den Patienten.

Radiobiologische Eigenschaften des Prostatakarzinoms

Aus einem biologischen Blickwinkel betrachtet zeichnen sich Prostatakarzinomzellen durch eine relativ lange Verdoppelungszeit von durchschnittlich 40 Tagen aus [2]. Diese Erkenntnisse decken sich mit der klinischen Erfahrung des langsamen Wachstums des Prostatakarzinoms. Die Prostatakarzinomzellen sind zudem in der Lage sublethale Schäden, welche durch eine Bestrahlung mit tiefen Einzeldosen (1,2-1,7 Gy) hervorgerufen werden, zu reparieren. Brenner und Hall [3] haben in ihren radiobiologischen Modellen nachgewiesen, dass Prostatakarzinomzellen sehr sensibel auf Änderungen in der Dosis pro Fraktion reagieren. Wird eine Dosiseskulation via Hypofraktionierung durchgeführt, so ist dies aus Sicht der Tumorbiologie vorteilhaft, da der Anteil der absterbenden Zellen ansteigt. Gleichzeitig werden Risikoorgane (Blase, Blasenhals, prostatistische Urethra und Rektum) geschont, da diese umgekehrt wie Prostatakarzinomzellen auf Änderungen in der Fraktionierung weniger sensibel reagieren. Die Erkenntnisse aus der radiobiologischen Forschung haben nun Einzug gehalten in strahlentherapeutische Überlegungen bei der zukünftigen Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms. Die Hypofraktionierung hat das Potenzial die therapeutische Breite zu verbessern mit höherer Tumorkontrolle bei gleichbleibenden, möglicherweise tieferen Nebenwirkungen durch Schonung der Risikoorgane.

Technologische Fortschritte in der Radiotherapie des Prostatakarzinoms

Die technologischen Fortschritte in der Radiotherapie über die letzten 20 Jahre haben die Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms wesentlich beeinflusst und verändert. Die MR-unterstützte Radiotherapieplanung (Fusion von MR Bilder der Prostata mit dem Bestrahlungsplanungs-CT) als auch das direkte Einbinden von bildgebenden Verfahren am Linearbeschleuniger (am Gerät

installierte rotierende Röntgenröhre: Cone beam CT) ermöglichen das exakte Einzeichnen der Prostata zur Dosisberechnung und die präzisere Bestrahlung. Die bildgeführte Strahlentherapie (Image-Guided Radiation Therapy) ist heute ebenso Teil der modernen Radiotherapie wie die drei-dimensionale computer-unterstützte Radiotherapieplanung oder gewebeschonendere Bestrahlungstechniken wie die Intensitäts-modulierte Radiotherapie (IMRT) oder, neueren Datums, die Volumen-modulierten Rotationsbestrahlungen (VMAT). Den bildgeführten Techniken gemeinsam ist, dass die im Körper sich bewegende Prostata vor jeder Bestrahlungssitzung angesteuert (oft mit Hilfe von in der Prostata implantierten Markern) und die Radiotherapie unter Bildkontrolle durchgeführt wird. Somit wird nicht nur die Zielgenauigkeit der einzelnen Bestrahlungssitzung erhöht, sondern der technologische Einsatz ermöglicht unter Verwendung von kleineren Bestrahlungsfeldern die bessere Schonung von Blase und Rektum und minimiert die Risiken möglicher Nebenwirkungen. Eine weitere vielversprechende Technologie erlaubt es mit der neusten Generation von Bestrahlungsgeräten deutlich mehr Strahlendosis pro Zeiteinheit (Gy/min) abzustrahlen. Dies hat den Vorteil, dass sich die Bestrahlungszeiten pro Sitzung verkürzen. Hierin liegt das Potenzial, dass sich die durch die Organbewegung der Prostata bedingte Zielungenauigkeit während der Bestrahlung verringern lässt. Diese Innovationen ermöglichen somit die Dosisescalation zur verbesserten Tumorkontrolle sowie das sichere und schnelle Durchführen einer hypofraktionierten Radiotherapie [4].

Klinische Ergebnisse der hypofraktionierten Radiotherapie des Prostatakarzinoms

Um eine korrekte Interpretation von Studienresultaten vorzunehmen, welche hypofraktionierte Radiotherapien mit den Therapien über 7 oder 9 Wochen vergleichen, muss sicher gestellt sein, dass die biologische Wirksamkeit der zu vergleichenden Strahlendosen am Tumor identisch ist. Nominal ist die Enddosis am Tumor bei der Hypofraktionierung geringer (z.B. 60 Gy vs. 74 Gy normalfraktioniert). Jedoch ist die Dosis pro Sitzung deutlich erhöht, was gemäss den radiobiologischen Modellen eine höhere biologische Wirksamkeit am Tumorgewebe ergibt.

Perkutane Radiotherapie des lokalisierten Prostatakarzinoms			
Radiotherapie	Dosisescalation	Zeitaufwand	Verträglichkeit
Normalfraktioniert (2 Gy Einzeldosis)	Ja	+++ (7–9 Wochen)	gleich gut
Hypofraktioniert (>2 Gy Einzeldosis)	Ja (höhere biologisch-äquivalente Dosis möglich)	+ (≤4 Wochen, je nach Höhe der Einzeldosis)	gleich gut

Eine 2012 publizierte englische Studie (CHHiP trial) randomisierte 457 Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom in einen Standard Radiotherapiearm mit 74 Gy (n=153) in 2 Gy Einzeldosen und in zwei Experimentalarme mit jeweils 60 Gy (n=153) und 57 Gy (n=151) in 3 Gy Einzelfraktionen. Diejenigen Patienten, welche mit einer hypofraktionierten Radiotherapie (60 Gy und 57 Gy) über 4 anstatt 7 Wochen behandelt wurden zeigten nach einer medianen Verlaufsbeobachtungszeit von 4 Jahren keine vermehrten Nebenwirkungen an Blase oder Rektum. Im Unterschied zur 74 Gy Patientengruppe kam es lediglich zu einem früheren Auftreten von an Intensität gleich starken Akutreaktionen [5]. Eine 2010 publizierte italienische Studie, welche 168 Patienten randomisierte zwischen 80 Gy (n=85) über 8 Therapiewochen und 62 Gy (n=83) über 5 Wochen zeigte nach einer medianen Beobachtungszeit von drei Jahren ebenfalls keinen Unterschied in den Nebenwirkungen [6]. Folgeresultate dieser Studie zeigten nach einer mittleren Beobachtungszeit von 6 Jahren keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Tumorkontrolle [7]. In beiden Studien wurden Patienten vor und während der Therapie kurzzeitig (3–9 Monate) medikamentös androgen-blockiert. Ob mit Dosisescalation oder einer hypofraktionierten Radiotherapie auf eine Androgen Blockade verzichtet werden kann ist Gegenstand nun laufender Studien [8].

PD Dr. med. Daniel Zwahlen

Kantonsspital Graubünden, Department Insitute, Radioonkologie
Loestrasse 170, 7000 Chur
daniel.zwahlen@ksgr.ch

Take-Home Message

- ◆ Mehr Dosis am Tumor bedeutet eine bessere Tumorkontrolle. Eine Dosisescalation beim lokalisierten Prostatakarzinom ist unter Beachtung des Nebenwirkungsprofils in jedem Fall anzustreben
- ◆ Zeitlich verkürzte Therapieschemen mit höherer Dosis pro Sitzung (Hypofraktionierung) sind aus radiobiologischer Sicht gleich effektiv wie die Langzeitschemen und weniger zeitintensiv für die Patienten
- ◆ Die technologischen Fortschritte mit Einbindung von bildgebenden Verfahren und gewebeschonenden Bestrahlungstechniken ermöglichen eine präzise Dosisapplikation und Reduktion von Nebenwirkungen
- ◆ Randomisierte Studien zeigen eine sehr gute Verträglichkeit der hypofraktionierten Radiotherapie
- ◆ Die hypofraktionierte Radiotherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom ist noch kein Standardverfahren und soll in gut kontrollierter Weise eingesetzt werden

Message à retenir

- ◆ Plus de dose à la tumeur signifie un meilleur contrôle de la tumeur. Une escalade de dose dans le cancer localisé de la prostate devrait être envisagée dans chaque cas en respectant le profil d'effets secondaires
- ◆ Des schémas plus courts avec une dose plus élevée par séance (hypofractionnement) sont, du point de vue radiobiologique aussi efficace que les régimes à long terme et consomment moins de temps pour le patient
- ◆ Les progrès technologiques avec l'intégration de techniques d'imagerie et de techniques de rayonnement conservant le tissu permettent l'application de la dose précise et une réduction des effets secondaires
- ◆ Les essais randomisés montrent une très bonne tolérance de la radiothérapie hypofractionnée
- ◆ La radiothérapie hypofractionnée pour le cancer de la prostate localisé n'est pas encore une procédure standard et devrait être utilisée de manière bien contrôlée

Literatur:

1. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1405-1418.
2. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, et al. What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:1093-1104.
3. Brenner DJ, Hall EJ. Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:1095-1101.
4. Choi M, Hung AY. Technological advances in radiation therapy for prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2010;11:172-179.
5. Dearnaley D, Syndikus I, Sumo G, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: preliminary safety results from the CHHiP randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:43-54.
6. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, et al. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:11-18.
7. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, et al. Updated Results and Patterns of Failure in a Randomized Hypofractionation Trial for High-risk Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 Apr 24. [Epub ahead of print]
8. Zumsteg ZS, Zelefsky MJ. Short-term androgen deprivation therapy for patients with intermediate-risk prostate cancer undergoing dose-escalated radiotherapy: the standard of care? *Lancet Oncol* 2012;13:e259-269.