Extreme Hypofraktionierung beim Prostatakarzinom – Deutschlands einzige klinische Studie (HYPOSTAT) hierzu

Von Prof. Jürgen Dunst und Dr. Oliver Blanck, Klinik für Strahlentherapie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Prof. Jürgen Dunst, © privat

Dr. Oliver Blanck, © privat

Wenn eine Therapie bei einem Prostatakarzinom indiziert ist, weil aktive Überwachung nicht in Frage kommt, eine Progression unter Überwachung vorliegt oder der Patient eine Therapie wünscht, kommen als lokale Therapieverfahren die radikale Prostatektomie oder eine Strahlentherapie in Form einer externen Bestrahlung („External Beam Radio-Therapy" = EBRT), einer Brachytherapie oder einer Kombination in Betracht. Die Strahlentherapie ist dabei in allen Krankheitsstadien eine der Operation hinsichtlich der Tumorkontrolle mindestens gleichwertige Therapie. Die Wahl des Therapieverfahrens hängt daher vor allem von den Präferenzen des Patienten und möglichen Kontraindikationen ab. Das Verfahren mit den wenigsten Kontraindikationen und Einschränkungen ist die EBRT (= Externe Strahlentherapie), die nicht invasiv ist und unabhängig von Begleiterkrankungen (die z.B. eine Operation unmöglich machen) angewandt werden kann. Die Standard-EBRT ist die normfraktionierte Intensitäts- oder Volumen-modulierte Strahlentherapie (IMRT, VMAT). Dabei wird die Prostata (ggf. auch Teile der Samenblasen) mit Einzeldosen von täglich 1,8-2,0 Gy an fünf Wochentagen bis zu einer Gesamtdosis von 72-78 Gy bestrahlt. Es besteht eine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung mit besseren Tumorkontrollraten bei höheren Gesamtdosen. Allerdings haben fast alle Studien auch eine zumindest geringe Zunahme der Spättoxizität (vor allem am Rektum) bei höheren Dosen gezeigt.

Bereits seit einigen Jahren wird für die EBRT eine Änderung der Fraktionierung diskutiert, d. h. man führt die Bestrahlung mit weniger Sitzungen (Fraktionen) in kürzerer Zeit durch. Grundlage sind Daten aus prospektiven Studien (u. a. auch der am UKSH gewonnenen Daten mit HDR-Brachytherapie), die eine besonders gute Strahlenwirkung gegen das Prostatakarzinom zeigen, wenn man wenige Bestrahlungen, dafür mit höheren Dosen pro Fraktion einsetzt. Strahlenbiologisch erklärt wird diese Beobachtung durch einen niedrigen α/β-Wert (Maß für die biologische Wirkung von Strahlendosen) für das Prostatakarzinom. Theoretisch kann man daher die Erfolgsquote der Strahlentherapie verbessern, wenn man die gesamte Bestrahlung mit möglichst wenigen Fraktionen (als ideal gelten 5 Behandlungssitzungen) durchführt; dabei muss allerdings die Präzision der Bestrahlung sehr hoch sein. Mit entsprechenden technischen Geräten ist diese extreme Hypofraktionierung (also Bestrahlung mit hohen Einzeldosen, auch Strahlenchirurgie oder Radiochirurgie genannt [1]) möglich. Durch die Ra-

1 Der Begriff „Strahlenchirurgie" wurde anfänglich verwendet, weil man diese Methode als Ersatz für eine Operation eingesetzt hat, also Strahlentherapie als Ersatz für Chirurgie. Strahlenchirurgie ist aber ein sehr schonendes und non-invasives Verfahren und hat nichts mit Operation zu tun.

Abb. 1. CyberKnife System. Das Bestrahlungsgerät hängt an einem Roboterarm und wird dadurch extrem genau gesteuert. Durch Röntgenröhren an der Decke und Infrarotsensoren werden die Lagerung des Patienten und Bewegungen während der Behandlung kontinuierlich überwacht, und ggf. kann der Roboter die Bestrahlung sofort korrigieren, © O. Blanck

diochirurgie könnten potentiell Nebenwirkungen reduziert und/oder Tumorkontrolle erhöht werden bei gleichzeitig deutlich kürzerer Behandlungszeit für den Patienten.

Es gibt Bestrahlungsgeräte, die speziell für Radiochirurgie geeignet sind. Eines davon ist der Bestrahlungsroboter CyberKnife (Abb. 1). Das Gerät wird seit etwa 15 Jahren erfolgreich zur Behandlung von Hirntumoren eingesetzt (u.a. bei Metastasen und Meningeomen (= gutartiger „Hirntumor"). Einzigartig am CyberKnife ist die Möglichkeit, Bewegungen des Zielgebietes auszugleichen. Daher wird das Gerät neuerdings vor allem auch für die Behandlung von kleinen Lungentumoren (sie bewegen sich durch die Atmung während der Bestrahlung) und auch zur Behandlung von Prostatakrebs (auch die Prostata kann sich bewegen) eingesetzt. Bei Lungentumoren ist bereits nachgewiesen, dass diese „Strahlenchirurgie" ebenso erfolgreich ist wie eine Operation, aber praktisch kein Risiko beinhaltet.

CyberKnife-Strahlenchirurgie kommt zunehmend auch bei Prostatakrebs und bei Metastasen zum Einsatz. Für das primäre Prostatakarzinom zeigten erste Machbarkeits- und Planungsstudien bereits vor Jahren, dass eine mit modernen radiochirurgischen Behandlungssystemen eine im Vergleich zu Standardtechniken günstigere Dosisverteilung mit geringerer Strahlenbelastung des Enddarms (Rektum) ermöglicht. Mittlerweile liegen Daten aus mehreren Studien vor, in denen Patienten mit einer extrem hypofraktionierten Bestrahlung mit nur 5 Fraktionen und Gesamtdosen von 35-37 Gy bestrahlt wurden. Aktuell sind mehr als 1.500 Patienten in 18 Studien (davon 15 am CyberKnife, fast alle in den USA) behandelt worden. Die Nachbeobachtungszeit ist zwar noch kurz, aber die Daten sind vielversprechend und zeigen nach 1 bis 5 Jahren eine biochemische Tumorkontrolle

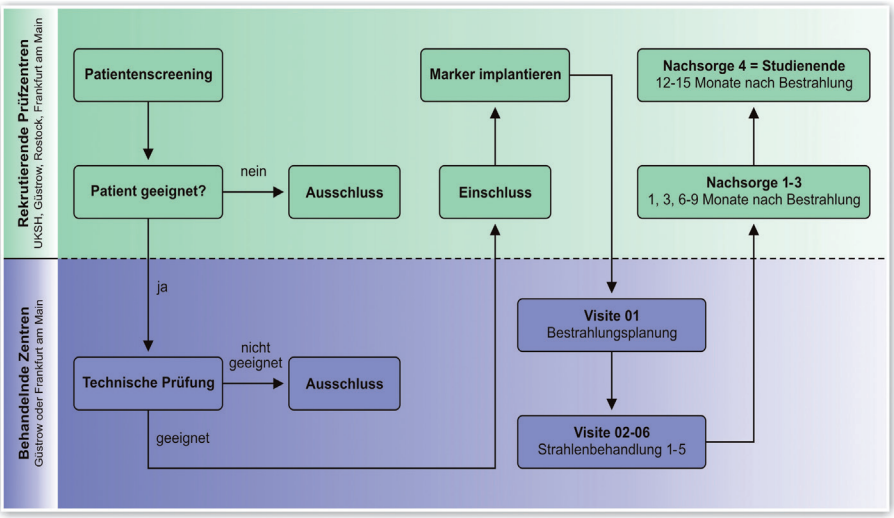

Abb. 2. Vereinfachter Studienablaufplan der HYPOSTAT-Studie

HYPOSTAT-Studie
(CyberKnife-Radiochirurgie des Prostatakarzinoms, 5 Bestrahlungen in 1,5 Wochen)
Einschlusskriterien für die Behandlung von Prostatakarzinom mit CyberKnife:

- Lokal begrenztes, histologisch gesichertes Prostata-Ca T1-3 N0 M0
- Gleason-Grad ≤ 7
- PSA < 15 ng/ml
- Alter > 75 Jahre oder
- Alter 70–75 Jahre und entweder PSA > 10 ng/ml und oder Gleason-Grad 7b und/oder Gleason-Grad 7a mit >33% der entnommenen Stanzen positiv und/oder cT>2a und/oder Prostatavolumen >60 cm^3
- Prostatavolumen < 80 cm^3
- IPSS ≤ 12

Ansprechpartner
Prof. Dr. med. Jürgen Dunst
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Strahlentherapie,
Arnold-Heller-Str.3, 24105 Kiel
Tel. 0431 597 30 11

Dr. med. Stefan Huttenlocher
Saphir Radiochirurgiezentrum Norddeutschland
Friedrich-Trendelenburg-Allee 2,
18273 Güstrow
Tel. 03843 3459 90

Dr. med. Detlef Imhoff
Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Strahlentherapie,
Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt am Main,
Tel. 069 6301 51 30

Tabelle 1. Aktuelle Einschlusskriterien der HYPOSTAT-Studie. Eine Erweiterung ist in Vorbereitung.

von 93-100% für low- und intermediate-Risk Prostatakarzinome. Die Effektivität (PSA-Kontrolle) der Radiochirurgie war auch bei längeren Nachbeobachtungszeiten anhaltend sehr hoch bei nur geringer Toxizität. Insbesondere scheint die Spättoxizität niedriger zu sein als bei der herkömmlichen EBRT. Dies ist auch gut erklärbar, weil bei dieser Methode ein sehr steiler Dosisabfall zwischen Prostata und Enddarm (Rektum) besteht.

In Deutschland ist diese Behandlungsmethode noch nicht etabliert. Neuartige Bestrahlungsverfahren, wie die extrem hypofraktionierte Bestrahlung der Prostata, bedürfen in Deutschland der Genehmigung durch das Bundesamt für Strahlenschutz, die nun in der HYPOSTAT-Studie erstmals zugelassen wurde. Die HYPOSTAT-Studie wird in einem Forschungsverbund mit den Universitätskliniken aus Kiel, Lübeck, Rostock, Greifswald und Frankfurt am Main sowie den Saphir-Radiochirurgie-Zentren in Güstrow und Frankfurt durchgeführt. Die Studie ist durch die Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft zertifiziert. Nachgewiesen werden soll, dass man die Behandlungsdauer von acht auf eineinhalb Wochen verkürzen kann bei gleicher Effektivität und bei gleichem oder günstigerem Nebenwirkungsprofil. Der Ablauf der Studie ist in Abb. 2 dargestellt; Informationen zu Einschlusskriterien („Wer kann so behandelt werden?“) und Ansprechpartnern sind in Tabelle 1 aufgelistet.

Auch bei Metastasen eines Prostatakarzinoms kann diese fokussierte und nebenwirkungsarme Therapie allein oder als Ergänzung zu einer medikamentösen Therapie eingesetzt werden. Wenn z.B. nur wenige Metastasen vorliegen (sog. „Oligo-Metastasierung“), kann man mit einer Strahlenchirurgie der Metastasen eine antihormonelle Therapie hinauszögern. Dabei ist die Anzahl der Metastasen heutzutage nicht mehr nur auf ein bis fünf Herde begrenzt, und die Radiochirurgie sollte in der interdisziplinären Therapieentscheidung immer mit in Betracht gezogen werden.

Weitere Informationen unter:
www.saphir-radiochirurgie.com und https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02635256