

Urologe 2020 · 59:953–956
<https://doi.org/10.1007/s00120-020-01262-1>
 Online publiziert: 14. Juli 2020
 © Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2020

DGU  URO EVIDENCE



A. Mattigk¹ · F. Zengerling^{1,2}

¹Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

²UroEvidence@Deutsche Gesellschaft für Urologie, Berlin, Deutschland

Nutzen der hypofraktionierten Strahlentherapie bei Männern mit lokalisiertem Prostatakarzinom

Originalpublikation

Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M (2019) Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 9(9):CD011462. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011462.pub2>.

Übersetzung. Von A. Mattigk und F. Zengerling.

Hintergrund. Die hypofraktionierte Strahlentherapie (d.h. weniger, dafür höherdosierte tägliche Bestrahlungen) zur Behandlung des lokalisierten Prostatakarzinoms hat möglicherweise Vorteile im Hinblick auf den Patientenkomfort und Ressourcenverbrauch. Um als Therapie in Frage zu kommen, muss die hypofraktionierte Strahlentherapie im Vergleich zur konventionell fraktionierten Strahlentherapie mindestens ebenso wirksam bezüglich krebsbezogener Endpunkte sein und vergleichbare Ergebnisse hinsichtlich Toxizität und Lebensqualität aufweisen.

Ziele. Ziel dieses Reviews ist die Bewertung der Auswirkungen einer hypofraktionierten externen Strahlentherapie im Vergleich zu einer konventionell fraktionierten externen Strahlentherapie bei Männern mit klinisch lokalisiertem Prostatakarzinom.

Suchmethoden. Wir führten eine systematische Literaturrecherche in CENTRAL, MEDLINE (Ovid), Embase (Ovid) und Studienregistern von 1946 bis zum 15. März 2019 durch, mit Prüfung der Referenzen, Zitatsuche und Kontaktaufnahme zu den Autoren der jeweiligen Studien. Die Suche wurde ohne Einschränkung hinsichtlich Sprache oder des Veröffentlichungsstatus durchgeführt. Wir wiederholten die systematische Literatursuche innerhalb von 3 Monaten (15. März 2019) vor der Veröffentlichung dieses Reviews.

Einschlusskriterien. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, die Männer mit klinisch lokalisiertem Adenokarzinom der Prostata untersuchten, bei denen eine hypofraktionierte Strahlentherapie (externe Strahlentherapie) der Prostata unter Verwendung einer Hypofraktionierung (>2 Gy pro Fraktion) durchgeführt wurde. Verglichen wurde mit einer konventionell fraktionierten Strahlentherapie der Prostata, die unter Verwendung einer Standardfraktionierung (1,8–2 Gy pro Fraktion) verabreicht wurde.

Datensammlung und -analyse. Wir verwendeten die Standardmethoden von Cochrane. Zwei Autoren bewerteten unabhängig voneinander die Studienqualität und extrahierten die Daten. Für die Durchführung der Datenanalyse und die Erstellung der Metaanalyse wurde der Review Manager 5 verwendet. Für

die Datensynthese von Time-to-event-Daten mit den berichteten Hazard Ratios (HR) und 95 %-Konfidenzintervallen (KI) wurde die inverse Varianzmethode und das Random-effects-Modell verwendet. Für dichotome Daten wurden die Mantel-Haenszel-Methode und das Random-effects-Modell verwendet, um Risikoverhältnisse (RR) und 95 %-KI darzustellen. Zur Bewertung der Qualität der Evidenz jedes Endpunkts wurde GRADE verwendet.

Hauptergebnisse. In diesen Review wurden 10 Studien mit 8278 Männern eingeschlossen, in denen die Hypofraktionierung mit der konventionellen Fraktionierung zur Behandlung von Prostatakrebs verglichen wurde.

Primäre Endpunkte. Eine Hypofraktionierung könnte zu einem geringen oder keinem Unterschied im prostatakrebsspezifischen Überleben führen (HR 1,00; 95 %-KI 0,72–1,39; Studien $n = 8$; Teilnehmer $n = 7946$; mediane Nachbeobachtungszeit 72 Monate; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Für Männer in der Gruppe mit mittlerem Risiko, die sich einer konventionellen Fraktionierung unterziehen, entspricht dies 976 pro 1000 nach 6 Jahren lebenden Männern und 0 mehr (44 weniger bis 18 mehr) lebenden pro 1000 Männern, die sich einer Hypofraktionierung unterziehen.

Unsicher ist die Auswirkung der Hypofraktionierung auf die gastrointes-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation.

tinale Spättoxizität der Strahlentherapie (RR 1,10; 95 %-KI 0,68–1,78; Studien $n=4$; Teilnehmer $n=3843$; Evidenz von sehr niedriger Vertrauenswürdigkeit).

Eine Hypofraktionierung führt wahrscheinlich zu einem geringen oder keinem Unterschied bezüglich urogenitaler Spättoxizitäten (RR 1,05; 95 %-KI 0,93–1,18; Studien $n=4$; Teilnehmer $n=3843$; Evidenz von moderater Vertrauenswürdigkeit). Dies entspricht 262 pro 1000 urogenitalen Spättoxizitätsergebnissen bei konventioneller Fraktionierung und 13 mehr (18 weniger bis 47 mehr) pro 1000 Männern bei einer hypofraktionierten Strahlentherapie.

Sekundäre Endpunkte. Hypofraktionierung führt zu einem geringen oder keinem Unterschied im Gesamtüberleben (HR 0,94; 95 %-KI 0,83–1,07; 10 Studien; 8243 Teilnehmer; Evidenz von hoher Vertrauenswürdigkeit). Für Männer in der Gruppe mit mittlerem Risiko, die sich einer konventionellen Fraktionierung unterziehen, entspricht dies 869 pro 1000 nach 6 Jahren lebenden Männern und 17 weniger (54 weniger bis 17 mehr) lebenden Teilnehmern pro 1000 Männern bei einer Hypofraktionierung.

Eine Hypofraktionierung könnte zu einem geringen bis keinem Unterschied im metastasenfrem Überleben führen (HR 1,07; 95 %-KI 0,65–1,76; 5 Studien; 4985 Teilnehmer; Evidenz von niedriger Vertrauenswürdigkeit). Dies entspricht 981 Männern pro 1000 Männern ohne Metastasen nach 6 Jahren bei konventioneller Fraktionierung und 5 weiteren (58 weniger bis 19 mehr) metastasenfrem Männern pro 1000 nach hypofraktionierter Strahlentherapie.

Eine Hypofraktionierung führt wahrscheinlich zu einer geringen, möglicherweise irrelevanten, Verringerung des biochemisch rezidivfreien Überlebens nach Phoenix-Kriterien (HR 0,88; 95 %-KI 0,68–1,13; Studien $n=5$; Teilnehmer $n=2889$; mediane Nachbeobachtung 90 bis 108 Monate; Evidenz von moderater Vertrauenswürdigkeit). Bei Männern der Gruppe mit mittlerem Risiko entspricht dies 804 Männer ohne biochemisches Rezidiv pro 1000 Teilnehmer nach 6 Jahren mit konventioneller Fraktionierung und 42 weniger (134 weniger bis 37 mehr)

Männern ohne Rezidiv pro 1000 Teilnehmer mit Hypofraktionierung.

Eine Hypofraktionierung führt wahrscheinlich zu keinem, oder nur einem geringen, Unterschied in der urogenitalen Akuttoxizität der Strahlentherapie (RR 1,03; 95 %-KI 0,95–1,11; 4 Studien; 4174 Teilnehmer nach 12 bis 18 Wochen Nachbeobachtung; Evidenz von moderater Vertrauenswürdigkeit). Dies entspricht 360 Toxizitätsepisoden pro 1000 Teilnehmer mit konventioneller Fraktionierung und 11 mehr (18 weniger bis 40 mehr) pro 1000 bei hypofraktionierter Strahlentherapie.

Fazit der Autoren. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine moderate Hypofraktionierung (bis zu einer Fraktionsgröße von 3,4 Gy) zu ähnlichen onkologischen Ergebnissen hinsichtlich des krankheitspezifischen, metastasenfrem und Gesamtüberlebens führt. Die akute und späte Toxizität scheint kaum oder gar nicht zuzunehmen.

Kommentar

Die perkutane Strahlentherapie gehört neben der radikalen Prostatektomie zu den leitliniengerechten Standardbehandlungen für das klinisch lokalisierte Prostatakarzinom [1]. Laut der aktuell gültigen Fassung der deutschen AWMF-S3-Leitlinie soll die Gesamtdosis bei perkutaner kurativer Bestrahlung der Prostata mit Standardfraktionierung die Gesamtdosis 74–80 Gy betragen [2]. Bei der hypofraktionierten Strahlentherapie (HF-RT) erfolgt die Applikation einer geringeren Gesamtdosis, aufgeteilt auf eine geringere Anzahl von jedoch höheren Fraktionen als bei der herkömmlichen konventionell fraktionierten Strahlentherapie. Strahlenbiologische Überlegungen zum α/β -Verhältnis und retrospektive Daten zur Anwendung unterschiedlich stark fraktionierter Radiotherapien der Prostata legen nahe, dass sich das Prostatakarzinom gut für eine hypofraktionierte Strahlentherapie eignen könnte [3, 4]. Je nach Größe der Einzelfraktion unterscheidet man beim Prostatakarzinom eine moderat hypofraktionierte Strahlentherapie mit Einzeldosen zwischen 2,1 und 3,4 Gy von

einer extrem hypofraktionierten bzw. ultrahypofraktionierten Strahlentherapie mit Einzeldosen zwischen 3,5 und 7 Gy. Sozioökonomisch erscheint die HF-RT erstrebenswert, da mit einer verkürzten Bestrahlungsdauer der Bedarf an strahlenmedizinischer Versorgung dadurch besser gedeckt werden könnte, was insbesondere in Gesellschaften mit geringer entwickeltem Gesundheitssystem von besonderer Relevanz ist.

Die vorliegende systematische Übersichtsarbeit aus der Cochrane Urology Group hat die Auswirkungen einer hypofraktionierten externen Strahlentherapie beim lokalisierten Prostatakarzinom untersucht, wobei bei den eingeschlossenen Studien fast ausschließlich eine moderate Hypofraktionierung mit Einzeldosen um 2,5–3 Gy zum Einsatz kam. Von den insgesamt 8278 eingeschlossenen Männern erhielten 3569 Männer eine konventionell fraktionierte Radiotherapie (CF-RT) und 4661 Männer eine hypofraktionierte Strahlentherapie (HF-RT). Das mediane Follow-up lag zwischen 12 und 120 Monaten. Untersucht wurde, ob eine hypofraktionierte RT im Vergleich zur konventionellen RT gleich gute Ergebnisse bzgl. onkologischer Endpunkte, strahlentherapieassoziierten Nebenwirkungen sowie Lebensqualität der Patienten bei gleichzeitig kürzerer Behandlungsdauer erbringt. Alle Studien waren randomisierte, kontrollierte klinische Studien. Hierbei waren im gleichen Verhältnis Nichtunterlegenheitsstudien als auch Überlegenheitsstudien enthalten. Die überwiegende Anzahl der eingeschlossenen Patienten hatte ein Intermediate-risk-Prostatakarzinom (59%), gefolgt von Low-risk- (23%) und High-risk-Prostatakarzinomen (18%). Eine Studie schloss ausschließlich Low-risk-Prostatakarzinome ein [5]. In 5 Studien war eine begleitende Hormontherapie zur Radiatio zugelassen, in 3 Studien war diese im Protokoll fest vorgesehen, entsprechend erhielten insgesamt 4204 von 8278 Patienten eine Hormontherapie.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass zwischen einer HF-RT und einer CF-RT keine Unterschiede in den onkologischen Endpunkten biochemisch rezidivfreies, metastasenfrees, prostata-

krebsspezifisches als auch Gesamtüberleben bestehen. Nach dem Cochrane-*GRADE*-Bewertungstool wurde die Evidenzqualität und Sicherheit der Aussage jedoch nur für das Gesamtüberleben als hoch bewertet. Beim biochemisch rezidivfreien Überleben lag die *GRADE*-Bewertung nur bei moderat, da hier die fehlende Verblindung in den Studien zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnte. Für das prostatakrebspezifische und das metastasenfremde Überleben wurde die Sicherheit der oben genannten Aussage nur mit niedrig bewertet, da hier weniger zusätzlich als die geforderten 300 Events auftraten. Fokussiert man sich auf den onkologisch relevantesten Endpunkt Gesamtüberleben, darf man die HF-RT mit hoher Sicherheit als äquieffektiv zur CF-RT einstufen. Für den Patienten könnte eine moderat hypofraktionierte Strahlentherapie somit einen Benefit darstellen, da der Bestrahlungszeitraum bei der HF-RT deutlich kürzer ist: In der Regel 4 statt 8 Wochen.

Natürlich ist aber auch die Frage nach der therapieassoziierten Morbidität zu stellen, um den Einsatz der HF-RT beim lokalisierten Prostatakarzinom zu rechtfertigen. Hier müssen akute von späten Toxizitäten unterschieden werden.

Bezüglich der akuten urogenitalen Toxizität besteht auf Basis von 4 eingeschlossenen, randomisiert kontrollierten Studien wahrscheinlich keine erhöhte Toxizität der HF-RT gegenüber der CF-RT (moderate Sicherheit der Evidenz nach *GRADE*). Mit vergleichbarer Sicherheit ist anzunehmen, dass die akute gastrointestinale Toxizität unter einer HF-RT nach den Daten des Cochrane Reviews jedoch erhöht ist mit einem Risikoverhältnis von 1,45 (95 %-KI 1,19–1,75), was einer Rate von \geq Grad-2-Nebenwirkungen von 29,3 % durch eine HF-RT gegenüber 17,4 % unter CF-RT entspricht.

Die vorliegende Metaanalyse konnte in puncto späte urogenitale und späte gastrointestinale Toxizität mit moderater bzw. sehr geringer Sicherheit der Evidenz kein erhöhtes Risiko für die HF-RT feststellen. Zur Beurteilung der Spättoxizität und v. a. des Sekundärmalignomrisikos ist der Nachbeobachtungszeitraum der hierfür betrachteten Studien mit 12 Mo-

naten bis 10 Jahren zu kurz, um eine valide Aussage zu treffen. Dies muss bei der Entscheidung zugunsten einer hypofraktionierten Strahlentherapie berücksichtigt werden und Bestandteil der Patientenaufklärung sein. Langzeitdaten mit einem Follow-up von mehr als 10 Jahren werden helfen, zu Spättoxizität und Sekundärmalignomrisiko entsprechende Sicherheit zu bekommen.

Neben den messbaren strahlentherapieassoziierten Nebenwirkungen spielt natürlich die Lebensqualität des Patienten während und nach der Strahlentherapie eine besondere Rolle. Sie hat nicht in den Abstract oder die „summary of findings table“ des Cochrane Reviews gefunden. Letztere ist auf 7 Outcomes limitiert, für die sich die Autoren eines Cochrane Reviews entscheiden müssen. Insbesondere 3, der in das Review eingeschlossenen Studien, hatten sich ausführlicher der Lebensqualität gewidmet: Fox Chase 2013, HYPRO Dutch und CHHiP 2016. Zwischen HF-RT und CF-RT war bezüglich der Lebensqualität nach 5 Jahren kein relevanter Unterschied festzustellen.

In der aktuellen Fassung der AWMF-S3-Leitlinie [2] findet die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie als KANN-Empfehlung Erwähnung. Unter Berücksichtigung einiger Voraussetzungen kann Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom die moderat hypofraktionierte Strahlentherapie angeboten werden: moderne Strahlentherapietechnik mittels IGRT + IMRT, Fraktionierungsschema entsprechend der Phase-III-Studien, die Nichtunterlegenheit in Effektivität und Spättoxizität gezeigt haben (z. B. CHHiP-Studie) und Information des Patienten über die möglicherweise erhöhte urogenitale Spättoxizität.

Im Rahmen dieses Cochrane Reviews wurden bisher nur moderate Hypofraktionierungen geprüft, Studienergebnisse zur extremen oder ultrahypofraktionierten Strahlentherapie (UHF-RT) mit Fraktionen $\geq 3,5$ Gy waren bis dato ausstehend. Zwischenzeitlich wurden die Daten der randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie HYPO-RT-PC mit extremer Hypofraktionierung ($7 \times 6,1$ Gy) publiziert [6]. Hier zeigte sich bezüglich des rezidivfreien Überlebens eine

Äquieffektivität zur CF-RT bei moderat erhöhter urogenitaler Toxizität am Ende der Strahlentherapie ($n = 1147$; RTOG Grad ≥ 2 Toxizität 28 % vs. 23 %; $p = 0,057$) und nach einem Jahr ($n = 1057$; 6 % vs. 2 %; $p = 0,0037$). Nach 5 Jahren war kein Unterschied der Nebenwirkungen mehr in beiden Gruppen nachweisbar (urogenital: $n = 492$; 5 % vs. 5 %; $p = 1,0$ und gastrointestinal: $n = 493$; 1 % vs. 4 %; $p = 0,14$). Eine weitere Phase-III-Studie (PACE-B) mit 874 Patienten fand wiederum keinen signifikanten Unterschied in der akuten urogenitalen und gastrointestinalen Toxizität unter UHF-RT, die Effektivitätsdaten dieser Studie sind noch ausstehend [7]. Die endgültige Einordnung der UHF-RT in Bezug auf ihren möglichen klinischen Einsatz bedarf noch weiterer Studien, welche derzeit rekrutieren (NCT01584258, NCT01492972, NCT02934685).

Fazit für die Praxis

- Die moderate Hypofraktionierung (bis zu einer Fraktionsgröße von 3,4 Gy) im Vergleich zur Standardfraktionierung (bis 2,2 Gy) für Prostatakrebs ist nur mit minimalen Auswirkungen auf die onkologischen Ergebnisse vergesellschaftet, geht jedoch zu Lasten einer wahrscheinlich geringen Erhöhung der akuten gastrointestinalen Toxizität. Die späte gastrointestinale und urogenitale Toxizität sowie die Lebensqualität des Patienten scheinen dagegen unverändert zu sein.
- Die hypofraktionierte Strahlentherapie kann als Option für die kurative Behandlung von Patienten mit lokalisiertem Prostatakarzinom erwogen werden, wenn sie nach den Empfehlungen der aktuellen AWMF-S3-Leitlinie Prostatakarzinom erfolgt (Empfehlung 6.22).
- Die ultrahypofraktionierte Strahlentherapie mit Fraktionsgrößen $\geq 3,5$ Gy hat in 2 randomisiert kontrollierten Studien erste vielversprechende Ergebnisse erbracht. In Bezug auf den klinischen Alltag besitzt sie aktuell noch experimentellen Charakter. Welche Rolle ihr im klinischen Alltag zuzuordnen sein wird, hängt von

den Ergebnissen weiterer, derzeit laufender Studien ab.

Korrespondenzadresse



Dr. A. Mattigk
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Ulm Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Deutschland uroveidence@dgu.de



Dr. F. Zengerling
Klinik für Urologie und Kinderurologie, Universitätsklinikum Ulm Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm, Deutschland

7. Brand DH, Tree AC, Ostler P et al (2019) Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 20:1531–1543. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30569-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30569-8)

Weiterführende Literatur

8. Collins CD, Lloyd-Davies RW, Swan AV (1991) Radical external beam radiotherapy for localised carcinoma of the prostate using a hypofractionation technique. *Clin Oncol (r Coll Radiol)* 3(3):127–132. [https://doi.org/10.1016/s0936-6555\(05\)80831-3](https://doi.org/10.1016/s0936-6555(05)80831-3)

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. A. Mattigk und F. Zengerling geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

Verwendete Literatur

1. Wolff RF, Ryder S, Bossi A et al (2015) A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 51(16):2345–2367. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.019>
2. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Prostata_5_0/LL_Prostatakarzinom_Langversion_5.1.pdf, Abrufzeit 29. Mai 2020 13:48 Uhr
3. Fowler JF, Ritter MA, Chappell RJ, Brenner DJ (2003) What hypofractionated protocols should be tested for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56(4):1093–1104. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(03\)00132-9](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(03)00132-9)
4. Dasu A, Toma-Dasu I (2012) Prostate alpha/beta revisited—an analysis of clinical results from 14 168 patients. *acta Oncol* 51(8):963–974. <https://doi.org/10.3109/0284186X.2012.719635>
5. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB et al (2016) Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 34(20):2325–2332. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.0448>
6. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L et al (2019) Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* 394(10196):385–395. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31131-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31131-6)

1. Gandaglia G, Martini A, Ploussard G, et al. External Validation of the 2019 Briganti Nomogram for the Identification of Prostate Cancer Patients Who Should Be Considered for an Extended Pelvic Lymph Node Dissection. *Eur Urol.* 2020 Apr 5;S0302-2838(20)30198-6. [Epub ahead of print]

Fazit: This first multi-institutional validation of the 2019 Briganti nomogram in predicting lymph node invasion in prostate cancer patients diagnosed with MRI-targeted biopsy confirms the highest operating characteristic curve (AUC), better calibration and the highest net benefit compared with available tools and should be adopted to identify candidates for extended pelvic lymph node dissection among men diagnosed with MRI-targeted biopsy.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■■■
- Ist das neu?: ■■■■■■

2. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2020 Guidelines. *Eur Urol.* 2020 Apr 29. pii: S0302-2838(20)30230-X.

Fazit: This summary of the 2020 EAU muscle-invasive and metastatic bladder cancer (MMIBC) guideline provides updated information on the diagnosis and treatment of MMIBC for incorporation into clinical practice.

- Schwerpunkt: Surgery - Urology
- Relevanz für die Praxis: ■■■■■■■■
- Ist das neu?: ■■■■■■

*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)