

Langzeitergebnisse zur Therapie des pT3N0-Prostatakarzinom nach radikaler Prostatektomie

# Adjuvante versus Early-Salvage-Bestrahlung

**Hintergrund und Fragestellung:** Die optimale postoperative Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenen, aber noch nodal-negativen Prostatakarzinomen ist derzeit nicht geklärt. Neben der „sofortigen“ adjuvanten Bestrahlung (aRT) der ehemaligen Prostatologe (eingeleitet nach Rehabilitation des Blasenschlusses, bei einem postoperativen Wert des prostata-spezifischen Antigens [PSA] im Nullbereich) kann auch die engmaschige PSA-Nachsorge mit einer bei Anstieg der Werte ( $\leq 0,5$  ng/ml) frühzeitig eingeleiteten „Rettungsbestrahlung“ (Early-Salvage-Bestrahlung, esRT) gut begründet werden. Da bislang noch keine Ergebnisse prospektiv randomisierter Studien zu dieser Frage vorliegen, sollten durch eine möglichst groß angelegte retrospektive Studie beide Konzepte miteinander verglichen werden [1].

**Patienten und Methodik:** Retrospektiv wurden in sieben europäischen Zentren 510 Patienten identifiziert, die zwischen 1996 und 2009 wegen eines pT3pN0-Prostatakarzinoms radikal operiert worden waren und postoperativ keinen messbaren PSA-Wert mehr aufwiesen. Dieses Kollektiv wurde stratifiziert zwischen aRT und esRT. In der esRT-Gruppe war die Salvage-Bestrahlung bei PSA-Werten  $< 0,5$  ng/ml eingeleitet worden. Endpunkte waren das metastasenfremde Überleben (MFS) und das Gesamtüberleben (OS). Um eine etwaige Ungleichverteilung der Risikofaktoren zu berücksichtigen, wurden das pT-Stadium, der Gleason-Score, der Resektionsstatus und das Jahr der Operation einbezogen. Die Bestrahlung erfolgte in der aRT-Gruppe mit im Durchschnitt 60 Gy (Spanne 60–

65 Gy) normofraktioniert, in der esRT-Gruppe mit 67 Gy (Spanne 66–67 Gy), jeweils nach 2-D- und 3-D-Planung.

**Ergebnisse:** Innerhalb der ersten sechs postoperativen Monate hatten 243 Patienten eine aRT erhalten. Insgesamt 267 wurden nachbeobachtet; im weiteren Verlauf (im Mittel nach 25 Monaten) mussten 141 mit einer esRT behandelt werden. Die Risikofaktoren waren zwischen beiden Gruppen ähnlich verteilt (bis auf signifikante Unterschiede in der Rate an R1-Resektionen: 74 % mit aRT vs. 52 % mit esRT). Mit einer mittleren Nachbeobachtung von 94 Monaten in Gruppe 1 und 92 Monaten in Gruppe 2 fanden sich keine signifikanten Unterschiede im MFS (92 vs. 91 %;  $p = 0,9$ ) oder im OS acht Jahre nach Operation (89 vs. 92 %;  $p = 0,9$ ). Auch die detaillierte Analyse verschiedener Risikofaktoren hinsichtlich Tumorkontrolle und Überleben zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden therapeutischen Vorgehensweisen. Selbst bei einer R1-Resektion war kein Vorteil für eine aRT ableitbar; weder waren positive Schnittränder mit einem erhöhten Metastasierungsrisiko assoziiert, noch zeigte sich nach R1-Resektion und einer esRT-Strategie eine signifikante Verkürzung des medianen Intervalls zwischen Operation und Einleitung einer Bestrahlung (29 Monate bei R0 vs. 23 Monate bei R1;  $p = 0,7$ ).

**Schlussfolgerungen der Autoren:** Die Ergebnisse scheinen die Sicherheit einer engmaschigen PSA-Kontrolle nach einer Prostatektomie mit Risikofaktoren zu bestätigen, wenn eine frühzeitige esRT beim biochemischen Rezidiv erfolgt. Hinsichtlich des MFS und des OS zeigten sich keine Vorteile für die aRT. Dadurch kann substanzial eine Überbehandlung mit entsprechender Morbidität vermieden werden. Aufgrund der begrenzten Zahl der analysierten Patienten und des retrospektiven Untersuchungsdesigns müssen diese Ergebnisse aber noch durch prospektiv randomisierte Studien abgesichert werden.

Fossati N et al. Long-term Impact of Adjuvant Versus Early Salvage Radiation Therapy in pT3N0 Prostate Cancer Patients Treated with Radical Prostatectomy: Results from a Multi-institutional Series.

Eur Urol.  
2017;71(6):886-93.



60–64 Gy) normofraktioniert, in der esRT-Gruppe mit 67 Gy (Spanne 66–67 Gy), jeweils nach 2-D- und 3-D-Planung.

Kommentar von Robert Michael Hermann, Westerstede, und Hans Christiansen, Hannover

## „Es fehlen Daten zur Inzidenz von Lokalrezidiven“

Die optimale postoperative Behandlungsstrategie von Patienten mit lokal fortgeschrittenen Prostatakarzinomen ist derzeit noch nicht entschieden. Die zu dieser Frage verfügbaren prospektiven Studien verglichen – bei jeweils unterschiedlichen Einschlusskriterien – die aRT mit 60–64 Gy im ehemaligen Prostatabett mit Beobachtung und Salvage-Bestrahlung erst im Falle des Rezidivs [2, 3, 4]. Diese esRT war in den Studienprotokollen nicht explizit vorgesehen, geschweige denn definiert.

Die biochemische Kontrolle wurde in allen drei Studien durch die aRT signifikant gesteigert, die lokale Kontrolle ebenso, wenn dieser Endpunkt ausgewertet wurde [2, 4]. Das OS wurde allerdings durch die aRT nicht verbessert. Zwar hatte

die SWOG 8794 zunächst einen Vorteil für die aRT berichtet [4], doch führten spätere Analysen dieses Ergebnis auf eine Ungleichverteilung der Komorbidität in den beiden Studienarmen zurück [5]. Das Metastasierungsrisiko war – als primärer Endpunkt dieser Studie – in der SWOG-Studie halbiert, doch wurde dieser Befund weder in der EORTC 2291 noch in der ARO96-02 bestätigt (die allerdings auch nicht auf diesen Endpunkt ausgelegt waren). Insofern ist dieses Ergebnis nicht abgesichert.

Innerhalb von zehn Jahren nach Prostatektomie erlebten 30–50 % der Patienten in den Beobachtungsarmen der drei zitierten Studien keinen biochemischen Rückfall. Um das Risiko

einer „Überbehandlung“ durch die aRT (mit entsprechend vermeidbarer radiogener Toxizität) zu reduzieren, wurde versucht, Risikogruppen zu identifizieren, die besonders von einer aRT profitieren könnten. Dabei zeigte sich in allen Analysen zwar eine deutliche Verbesserung der biochemischen Kontrolle nach R1-Resektion, aber bezüglich anderer Risikofaktoren (z. B. Samenblaseninfiltration) waren die Ergebnisse uneinheitlich. Deshalb hat in der deutschen S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom die adjuvante Radiotherapie nach R1-Resektion von pT3pN0-Karzinomen mit der Formulierung „soll“ eine „starke“ Empfehlung erhalten, nach R0-Resektion (auch bei anderen Risikofaktoren) jedoch nur eine geringere („sollte“) und bei R1-resezierten pT2-Tumoren nur eine „offene“ Empfehlung („kann“; [6]). Als Alternative zur aRT „soll“ den Patienten jedoch immer die esRT angeboten werden. Dabei wird die Effektivität der esRT bislang nur aus großen retrospektiven Serien extrapoliert.

Bezogen auf den Endpunkt „biochemische Tumorkontrolle“ scheinen verschiedene onkologische und therapeutische Charakteristika mit einer erfolgreichen Therapie assoziiert zu sein, z. B. ein initiales Niedrigrisikokarzinom, ein Intervall von > 3 Jahre bis zum PSA-Rezidiv oder eine PSA-Verdoppelungszeit von > 12 Monate im postoperativen Verlauf. Die Therapieergebnisse sind ebenfalls abhängig von der erreichten Strahlendosis in der ehemaligen Prostataloge (ca. 2 % pro zusätzlichem Gy) und vom PSA-Wert vor der esRT [7, 8]. Dabei scheint eine Erhöhung um 0,1 ng/ml die biochemische Tumorkontrolle um ca. 2,5 % zu verringern [7, 8]. Entsprechend sollte die esRT möglichst frühzeitig eingesetzt werden: nach der S3-Leitlinie bei < 0,5 ng/ml, nach Christopher R. King, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA/USA, auch schon bei < 0,2 ng/ml [7]. In diesem Zusammenhang scheinen die mittlerweile flächendeckend eingesetzten ultrasensitiven PSA-Tests neue Optionen zu bieten: Bei Hochrisikopatienten könnte bereits ein einmaliger postoperativer Anstieg  $\geq 0,03$  ng/ml sehr sicher ein späteres biochemisches Rezidiv vorhersagen und damit eine noch frühere esRT ermöglichen [9]. Auch eine aktuelle deutsche retrospektive Analyse scheint klinisch einen Benefit durch eine sehr frühe Salvage-Bestrahlung („very early salvage RT“, vesRT) zu belegen [10]. Auf der einen Seite stieg ein postoperativer PSA-Wert von 0,1 ng/ml bei fast allen beobachteten Patienten auf > 0,2 ng/ml, auf der anderen Seite war in einer anderen Kohorte die biochemische Kontrolle nach einer vesRT (< 0,2 ng/ml) höher als nach einer esRT mit 0,2–0,49 ng/ml.

Retrospektive Vergleiche zwischen aRT und esRT zeigten bislang keine Unterschiede in der biochemischen Kontrolle [11]. Onkologisch relevanter sind allerdings die in der kommentierten Studie gewählten Endpunkte MFS und OS, insbesondere in Hinblick auf die oben zitierten Ergebnisse der SWOG 8794. Hierbei wurden nun auch keine Unterschiede gezeigt. Leider macht die hier kommentierte Studie keine Aussage zur Inzidenz von Lokalrezidiven im weiteren Verlauf. Diese traten in den gegen alleinige Beobachtung randomisierten Studien seltener auf [1, 3].

Aus methodischen Gründen verändern die Ergebnisse der hier von uns kommentierten retrospektiven Untersuchung nicht die oben zitierten Leitlinienempfehlungen, indem sie ein Primat der esRT auch für Risikopatienten postulieren. Dazu müssen die Ergebnisse der aktuell zwischen aRT und esRT randomisierenden großen Studien abgewartet werden. TROG 08.03 RAVES [12] und eine Teilstudie der MRC-RADICALS [13] untersuchen

dabei den Stellenwert der alleinigen Radiotherapie als aRT versus esRT, eine weitere Teilstudie der MRC-RADICALS – die GETUG-17 [14] – und die EORTC 22043-30041 [15], auch den Stellenwert einer antihormonellen Therapie in diesem Setting.

## Fazit

- ▶ Eine aRT der Prostataloge verbessert bei Risikohistologie nach Prostatektomie nodal-negativer Karzinome das biochemisch rezidivfreie Überleben, insbesondere bei pT3R1.
- ▶ Als therapeutische Alternative muss den Patienten eine esRT angeboten werden, ohne dass derzeit randomisierte Daten zum Vergleich zwischen aRT und esRT verfügbar wären. Retrospektive Serien legen eine Äquieffektivität nahe.
- ▶ Vorteil einer esRT ist die Vermeidung von „Überbehandlungen“ bei Patienten, die bereits durch die Prostatektomie allein kuriert sind.
- ▶ Ob eine vesRT bei PSA-Werten um 0,1 ng/ml den Patienten zusätzlich nützt, ist bisher nicht gesichert.

Erstpubliziert in Strahlenther Onkol. 2017;194(2):181-4.

## Literatur

1. Fossati N et al. Eur Urol. 2017;71(6):886-93.
2. Bolla M et al. Lancet. 2012;380(9858):2018-27.
3. Wiegel T et al. Eur Urol. 2014;66(2):243-50.
4. Thompson IM et al. J Urol. 2009;181(3):956-62.
5. Zakeri K et al. Contemp Clin Trials. 2013;34(1):74-9.
6. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/index.php?id=58&type=0> abgerufen am 19.03.2018.
7. King CR. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012;84(1):104-11.
8. Ohri N et al. Eur J Cancer. 2012;48(6):837-44.
9. Kang JJ et al. J Urol. 2015;193(5):1532-8.
10. Budäus L et al. Strahlenther Onkol. 2017;193(9):692-9.
11. Briganti A et al. Eur Urol. 2012;62(3):472-87.
12. TROG 08.03 RAVES: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00860652> abgerufen am 19.03.2018.
13. RADICALS: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00541047> abgerufen am 19.03.2018.
14. GETUG-17: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00667069> abgerufen am 19.03.2018.
15. EORTC 22043-30041: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00949962> abgerufen am 19.03.2018.



Prof. Dr. Robert M. Hermann

Zentrum für Strahlentherapie und  
Radioonkologie Westerstede  
hermann@strahlentherapie-westerstede.com



Prof. Dr. med. Hans Christiansen

Klinik für Strahlentherapie und Spezielle  
Onkologie,  
Medizinische Hochschule Hannover  
Christiansen.Hans@mh-hannover.de